

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Relugolix (Orgovyx®)

Accord Healthcare GmbH

Modul 3A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit
fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom*

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

Stand: 13.10.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	88
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	97
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	108
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	117
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	119
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	120
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	123
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	123
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	132
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	132
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	132
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	133
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	133
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	133
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	134
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	136

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Beschreibung des Prostatakarzinoms anhand der TNM-Klassifikation	17
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach AJCC	19
Tabelle 3-3: Anzahl der Neuerkrankungen (ICD-10 C61) nach Alter in Deutschland von 1999–2018	30
Tabelle 3-4: 1-, 5- und 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland von 2004 bis 2018	32
Tabelle 3-5: Zu erwartende Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2023 bis 2027	34
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-7: Schrittweise Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	45
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-10: OPS-Codes und zugehörige DRG für das Behandlungsverfahren der radikalen Prostatektomie	63
Tabelle 3-11: OPS-Codes und zugehörige DRG für das Behandlungsverfahren der Orchiektomie	65
Tabelle 3-12: OPS-Codes und zugehörige DRG für das Behandlungsverfahren der HDR-Brachytherapie	66
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	88
Tabelle 3-16: (Arzneimittel-)Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr	95
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	98
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	104
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ..	104
Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe	108
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	109

Tabelle 3-22: In der HERO-Studie gemeldete Nebenwirkungen..... 129

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 134

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: A) Relative 5-Jahres-Überlebensrate nach UICC-Stadium und B) Verteilung der Tumorstadien nach UICC bei Erstdiagnose (ICD-10 C61)	21
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (ICD-10 C61) in Deutschland 2017–2018 je 100.000 Männer.....	30
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (ICD-10: C61) in Deutschland von 1999 bis 2018/2019 je 100.000 Männer	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bezeichnung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BKK	Betriebskrankenkassen
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CYP	Cytochrom 450
DRG	Diagnosis Related Groups
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
fHSPC	Fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadoliberein (Gonadotropin Releasing Hormone)
GOP	Gebührenordnungsposition
HDR	High-Dose-Rate
ICD	International Classification of Diseases
IKK	Innungskrankenkassen
IU	International Unit
LDR	Low-Dose-Rate
M[0;1]	Fernmetastasen nach TNM-Klassifizierung (0 = nein; 1 = ja]
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
mHSPC	Metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom
MRT	Magnetresonanztomografie
N	Anzahl aller berücksichtigten Patienten

Abkürzung	Bezeichnung
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
P-gp	P-Glykoprotein
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
T[0-4]	Tumorausdehnung nach TNM-Klassifizierung (Grad 0 bis 4)
TNM	Tumor Node Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
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.

Laut Fachinformation wird Relugolix eingesetzt zur: „Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom“ [1]. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt keine einheitliche zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zur Behandlung des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms fest, sondern definiert

folgende 5 Teilpopulationen in diesem Anwendungsgebiet, für die jeweils eine eigene zVT bestimmt wurde:

Teilpopulation a)

- Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (fHSPC), die für eine lokale Therapie infrage kommen
- zVT für Relugolix:
 - Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie
 - oder
 - Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid
 - oder
 - Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie (nur für Patienten der klinischen Kategorie cT3)

Teilpopulation b)

- Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen
- zVT für Relugolix:
 - Die konventionelle Androgendeprivation
 - oder
 - Bicalutamid

Teilpopulation c)

- Patienten mit fHSPC und prostataspezifischen Antigen (PSA)-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie
- zVT für Relugolix:
 - Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von
 - Salvageprostatektomie
 - und

- Perkutaner Salvagestrahlentherapie
und
- Perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid;

unter Berücksichtigung der Vortherapie und des Progressionsrisikos.

Teilpopulation d)

- Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Teilpopulation d1)

- Patienten mit einem mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen
- zVT für Relugolix:
 - Die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid
oder
 - Die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)
oder
 - Die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
oder
 - Die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid

Teilpopulation d2)

- Patienten mit einem mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen
- zVT für Relugolix:
 - Die konventionelle Androgendeprivation

Als konventionelle Androgendeprivation bestimmt der G-BA im Beratungsgespräch die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadoliberein (GnRH)-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten. Zur Umsetzung einer medikamentösen Kastration im Rahmen einer konventionellen Androgendeprivation wurden die Wirkstoffe

Buserelin, Leuprorelin, Goserelin und Triptorelin als GnRH-Rezeptor-Agonisten und Degarelix als GnRH-Rezeptor-Antagonist als geeignet erachtet.

Im vorliegenden Dossier wird die Festlegung des G-BA umgesetzt und der Zusatznutzen von Relugolix in jeder der 5 Teilpopulationen erörtert. Dabei umfasst die vom G-BA festgelegte zVT für die verschiedenen Patientenpopulationen a) bis d2) sowohl kurative Therapieansätze als auch die palliative Behandlung von metastasiertem fHSPC und deckt somit die gesamte Breite des Anwendungsgebiets ab. Jedoch bleiben die medizinischen Charakteristika des Wirkstoffs Relugolix unberücksichtigt. Relugolix stellt eine neue Form der Androgendeprivationstherapie (ADT) dar. Das zu erwartende Anwendungsspektrum im klinischen Alltag entspricht somit dem einer konventionellen ADT, d. h. den GnRH-Rezeptor-Antagonisten bzw. -Agonisten bzw. der operativen Kastration oder Bicalutamid (150 mg täglich). Aus medizinischer Sicht kann und soll Relugolix daher keine perkutane Strahlentherapie bzw. Prostatektomie oder eine Kombinationstherapie mit Apalutamid, Abirateronacetat, Docetaxel oder Enzalutamid ersetzen, sondern diese, wie im Falle der bereits existierenden ADT, gegebenenfalls ergänzen.

Das infrage stehende Anwendungsgebiet, die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fHSPC, ist daher im Hinblick auf die medizinische Anwendung der ADT zu interpretieren. Basierend auf dem Wirkmechanismus und der medizinischen Rationale ist die Anwendung von Relugolix nur bei denjenigen Patienten mit fHSPC angezeigt, die eine ADT als alleinige Therapie oder im Rahmen einer Kombination benötigen. Für diese Patienten kann Relugolix die jeweilige konventionelle ADT, nicht jedoch eine kombinierte Behandlung mit z. B. Strahlen-, Hormon- oder Chemotherapie ersetzen. Ein Vergleich zwischen Relugolix auf der einen Seite und ADT in Kombination mit Strahlen-, Hormon- bzw. Chemotherapie auf der anderen Seite kann somit nicht zweckmäßig sein.

Diese Gründe, die aus Sicht der Accord Healthcare GmbH gegen die festgelegte zVT sprechen, wurden dem G-BA im Rahmen der Kommentierung der vorläufigen Niederschrift dargelegt. Aus Sicht des G-BA wurden die genannten Aspekte (insbesondere der Wirkmechanismus und die medizinische Rationale) jedoch bereits in den Beratungen der zuständigen Gremien des G-BA ausgiebig erörtert. Somit hatte dieser Einwand keine Anpassung der zVT zur Folge. Daher setzt die Accord Healthcare GmbH im vorliegenden Dossier die Festlegung der zVT durch den G-BA um und bestimmt den Zusatznutzen von Relugolix in jeder der 5 Teilpopulationen, wengleich nur bei den Teilpopulationen b) und d2) von einer medizinisch adäquaten Festsetzung der zVT ausgegangen werden kann. Die zVT der Teilpopulationen a), c) und d1) entsprechen nicht der medizinischen Rationale, da Relugolix als Monotherapie mit verschiedenen Kombinationstherapien und Eingriffen verglichen werden soll. Für diese Patienten kann Relugolix die jeweilige konventionelle ADT, nicht jedoch eine kombinierte Behandlung mit z. B. Strahlen-, Hormon- oder Chemotherapie ersetzen.

Wie in Modul 4, Abschnitt 4.3.1 ausführlich dargelegt wird, enthält die Studie HERO, die einzige zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Studie, Patienten, die den Teilpopulationen b) und d1) zugeordnet werden können. Die zVT der Teilpopulation b) ist im Rahmen der Studie dabei korrekt umgesetzt, der für Population d1) notwendige indirekte

Vergleich aus medizinischen Gründen dagegen nicht sinnvoll. Somit liegt ausschließlich für die Population b) Evidenz vor, die für die Nutzenbewertung relevant ist. Daher verzichtet die Accord Healthcare GmbH auf die Einreichung von einzelnen Modulen 4 für jede Teilpopulation. Für eine einheitliche Struktur des Dossiers wurde ebenfalls ein einziges Modul 3 erstellt, das die Patientenzahlen und die Therapiekosten für jede der 5 Teilpopulationen herleitet und darstellt.

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).

Am 04.02.2022 hat die Myovant Sciences GmbH (Myovant) beim G-BA eine Beratung gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) beantragt. Das Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-024 hat am 11.04.2022 stattgefunden [2]. In diesem Beratungsgespräch wurde für Relugolix für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fHSPC die unter Abschnitt 3.1.1 aufgeführte zVT für die Teilpopulation a) bis d) festgelegt. Bei der Einteilung des fHSPC in die einzelnen Teilpopulationen und der Herleitung der zVT orientiert sich der G-BA stark an der deutschen S3-Leitlinie [3].

Der G-BA führt in der Begründung zur Herleitung der zVT an, dass in den Empfehlungen der Leitlinien zur Behandlung des Prostatakarzinoms zunächst danach differenziert wird, ob bei den Patienten mit fHSPC bereits eine Fernmetastasierung (M1) vorliegt oder noch nicht. Liegt keine Fernmetastasierung vor, wird für Patienten mit fHSPC in den Leitlinien weiter danach unterschieden, ob die Patienten initial für eine lokale Therapie infrage kommen oder ob bereits eine initiale lokale Therapie durchgeführt worden und ein PSA-Rezidiv bzw. klinisches Rezidiv aufgetreten ist. Daher wurden vom G-BA bei der Bestimmung der zVT dementsprechende, distinkte Patientengruppen (Teilpopulation a) bis d2)) berücksichtigt. Insgesamt wurde bei der Bestimmung der zVT davon ausgegangen, dass die individuelle therapeutische Entscheidung in der Zielpopulation gegen eine langfristige Beobachtung getroffen wurde. Das beobachtende Abwarten wurde daher in der vorliegenden Festlegung nicht als eine zVT erachtet.

Im vorliegenden Dossier wird die Festlegung des G-BA umgesetzt und der Zusatznutzen von Relugolix in jeder der 5 Teilpopulationen erörtert. Dabei umfasst die vom G-BA festgelegte zVT für die verschiedenen Patientenpopulationen a) bis d2) sowohl kurative Therapieansätze als auch die palliative Behandlung von metastasiertem fHSPC und deckt somit die gesamte Breite des Anwendungsgebiets ab. Jedoch bleiben die medizinischen Charakteristika des Wirkstoffs Relugolix unberücksichtigt. Relugolix stellt eine neue Form der ADT dar. Das zu erwartende Anwendungsspektrum im klinischen Alltag entspricht somit dem einer konventionellen ADT, d. h. den GnRH-Rezeptor-Antagonisten bzw. -Agonisten bzw. der operativen Kastration oder Bicalutamid (150 mg täglich). Aus medizinischer Sicht kann und

soll Relugolix daher keine perkutane Strahlentherapie bzw. Prostatektomie oder eine Kombinationstherapie mit Apalutamid, Abirateronacetat, Docetaxel oder Enzalutamid ersetzen, sondern diese, wie im Falle der bereits existierenden ADT, gegebenenfalls ergänzen.

Das infrage stehende Anwendungsgebiet, die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fHSPC, ist daher im Hinblick auf die medizinische Anwendung der ADT zu interpretieren. Basierend auf dem Wirkmechanismus und der medizinischen Rationale ist die Anwendung von Relugolix nur bei denjenigen Patienten mit fHSPC angezeigt, die eine ADT als alleinige Therapie oder im Rahmen einer Kombination benötigen. Für diese Patienten kann Relugolix die jeweilige konventionelle ADT, nicht jedoch eine kombinierte Behandlung mit z. B. Strahlen-, Hormon- oder Chemotherapie ersetzen. Ein Vergleich zwischen Relugolix auf der einen Seite und ADT in Kombination mit Strahlen-, Hormon- bzw. Chemotherapie auf der anderen Seite kann somit nicht zweckmäßig sein.

Diese Gründe, die aus Sicht der Accord Healthcare GmbH gegen die festgelegte zVT sprechen, wurden dem G-BA im Rahmen der Kommentierung der vorläufigen Niederschrift dargelegt. Aus Sicht des G-BA wurden die genannten Aspekte (insbesondere der Wirkmechanismus und die medizinische Rationale) jedoch bereits in den Beratungen der zuständigen Gremien des G-BA ausgiebig erörtert. Somit hatte dieser Einwand keine Anpassung der zVT zur Folge. Daher setzt die Accord Healthcare GmbH im vorliegenden Dossier die Festlegung der zVT durch den G-BA um und bestimmt den Zusatznutzen von Relugolix in jeder der 5 Teilpopulationen, wengleich nur bei den Teilpopulationen b) und d2) von einer medizinisch adäquaten Festsetzung der zVT ausgegangen werden kann. Die zVT der Teilpopulationen a), c) und d1) entsprechen nicht der medizinischen Rationale, da Relugolix als Monotherapie mit verschiedenen Kombinationstherapien und Eingriffen verglichen werden soll. Für diese Patienten kann Relugolix die jeweilige konventionelle ADT, nicht jedoch eine kombinierte Behandlung mit z. B. Strahlen-, Hormon- oder Chemotherapie ersetzen.

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.

Die vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegten zVT wird im vorliegenden Dossier umgesetzt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben zur zVT beruhen auf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Orgovyx[®] sowie auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2022-B-024 vom 11.04.2022 [1, 2]. Die Therapieoptionen, die der G-BA wider der medizinischen Rationale als zVT für Relugolix für die Teilpopulationen a) bis d2) festlegt, leiten sich aus der S3-Leitlinie und den darin empfohlenen Behandlungen der einzelnen Stadien des fHSPC ab [3].

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. Accord Healthcare S.L.U. (2022): Orgovyx: EPAR - Product Information. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_de.pdf.
2. G-BA (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-024.
3. "Leitlinienprogramm Onkologie" der DKG e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe "und der AWMF e. V. (2021): S3-Leitlinie Prostatakarzinom – Version 6.2 – Oktober 2021. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.

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.

Einführung

Das Prostatakarzinom ist eine maligne Erkrankung der Prostata (Vorsteherdrüse des Mannes). Im gesunden Zustand ist die Prostata etwa kastaniengroß, liegt unterhalb der Harnblase und umschließt den oberen Teil der Harnröhre. Als Hauptaufgabe bildet sie ein Sekret, das sich beim Samenerguss mit den Spermien mischt. Ein Bestandteil dieses Sekrets ist das PSA. Beim PSA handelt es sich um ein ejakulatverflüssigendes Enzym, das ausschließlich in der Prostata gebildet wird und daher nur in geringen Mengen im Blut zirkuliert [1, 2]. Eine PSA-Konzentration von > 4 ng/dl kann auf eine potenzielle Veränderung der Prostata hindeuten: neben einer Infektion oder einer benignen Hyperplasie der Prostata wird bei einem Prostatakarzinom mehr PSA produziert [3].

Das Prostatakarzinom ist die bei Männern weltweit am häufigsten auftretende Krebsart (International Classification of Diseases [ICD]-10; Rubrik C61 – „Bösartige Neubildungen der Prostata“) und zudem die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache [4-6]. In Europa wurden im Jahr 2018 450.000 Prostatakarzinome neudiagnostiziert [5]. Für das Jahr 2022 prognostiziert das Robert Koch-Institut (RKI) 70.100 Neuerkrankungen in Deutschland, wobei das Erkrankungsalter zur Zeit im Median 71 Jahre beträgt [7].

Die Entwicklung des Prostatakarzinoms kann sehr unterschiedlich verlaufen. Die meisten Prostatakarzinome wachsen sehr langsam und verursachen zu Lebzeiten kaum Beschwerden. Meist löst das Prostatakarzinom erst dann spürbare Symptome aus, wenn der Tumor so groß ist, dass er die Harnröhre einengt. Dies führt typischerweise zu Schmerzen im Bereich der Prostata, Schwierigkeiten bei der Blasen- oder Darmentleerung, Blut im Urin oder schwachem Harnfluss [8]. Bei fortschreitendem lokalem Tumorwachstum können zusätzliche Beschwerden wie erschwerte Ejakulation, erektile Dysfunktion oder Impotenz auftreten [9]. Prostatakarzinome können auch einen sehr aggressive Verlaufsform aufweisen und innerhalb weniger Jahre zu einer graduellen Zunahme der Symptome und schließlich zum Tod der Patienten führen [10, 11]. Daher ist das Prostatakarzinom als lebensbedrohliche Erkrankung anzusehen. Jedes Jahr sterben ca. 15.000 Männer in Deutschland an einem Prostatakarzinom, wobei das mediane Sterbealter bei 80 Jahren liegt [7].

Trotz der hohen Prävalenz sind die Ursachen und Risikofaktoren für die Entstehung des Prostatakarzinoms bis heute im Wesentlichen unbekannt. Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, steigt jedoch mit zunehmendem Alter [12, 13]. So wird ein Prostatakarzinom überwiegend bei Männern über 65 Jahren diagnostiziert. Allerdings hat sich durch verbesserte diagnostische Methoden in den letzten Jahren auch bei Männern im Alter von 40 bis 60 Jahren die Diagnoserate erhöht [14, 15].

Es gibt Hinweise für eine genetische Prädisposition beim Prostatakarzinom, da das Risiko im Laufe des Lebens an einem Prostatakarzinom zu erkranken steigt, wenn mindestens ein naher Verwandter bereits erkrankt ist oder war [12, 16, 17]. Dagegen gibt es bislang nur wenige gesicherte Erkenntnisse zu Lebensstil-, Ernährungs- oder Umwelt-bedingten Risikofaktoren. Die Inzidenz des Prostatakarzinoms ist in Europa, Nordamerika und Australien verhältnismäßig höher als in Asien [18]. Regionale Unterschiede bestehen bereits innerhalb Europas: Nordeuropäer erkranken verhältnismäßig häufiger am Prostatakarzinom als Südeuropäer [19, 20].

Diagnose und Klassifizierung des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom verursacht, wie bereits im vorherigen Abschnitt beschrieben, im Anfangsstadium in der Regel keine Beschwerden, sodass keine typischen Symptome frühzeitig auf eine Erkrankung hinweisen. Ein Arzt diagnostiziert ein Prostatakarzinom im Anfangsstadium meist im Rahmen von Routineuntersuchungen, auf die Patienten ab 45 Jahren als Kassenleistung einmal jährlich Anspruch haben [21]. Bei diesen Untersuchungen führt der Arzt eine digital-rektale Untersuchung (DRU) durch, um eine Vergrößerung oder knotige Veränderungen der Prostata über den Enddarm zu ertasten [21, 22]. Bei einem konkreten Verdacht auf ein Prostatakarzinom (z. B. tastbarer Knoten) wird ein PSA-Test durchgeführt. Erhöhte PSA-Blutwerte von > 4 ng/ml sprechen dabei für eine hohe Aktivität des Prostatagewebes und sind ein möglicher Hinweis auf ein Prostatakarzinom. Dabei korreliert die PSA-Konzentration sowohl mit der Tumorprogression als auch mit der Mortalität [23, 24]. Zusätzlich zum PSA-Screening können bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomografie (MRT) oder der transrektale Ultraschall eingesetzt werden, um die Prostata genauer zu untersuchen [21, 22]. Oftmals erfolgt die Diagnose des Prostatakarzinoms jedoch erst, wenn sich bereits Metastasen außerhalb der Prostata gebildet haben und dort lokale Symptome auslösen [8]. Ursächlich hierfür ist, dass Symptome, die von Metastasen ausgelöst werden, die Patienten schwerer belasten können als die Symptome des Primärtumors. So können Knochenmetastasen schwere Schmerzen oder sogar pathologische Frakturen verursachen, wodurch Patienten in ihrer Lebensführung erheblich eingeschränkt werden.

Bei konkreten Hinweisen auf ein Prostatakarzinom ist eine Biopsie des Prostatagewebes für eine gesicherte Diagnose notwendig. Bei der systematischen Biopsie wird Gewebe aus verschiedenen Bereichen der Prostata nach einem fixen Schema entnommen. Alternativ kann Gewebe gezielt aus den Regionen der Prostata entnommen werden, die zuvor mittels MRT als auffällig erkannt wurden. Die Biopsien werden anschließend histopathologisch auf Krebszellen untersucht [8, 21, 22].

Das Ausmaß der histologischen Entdifferenzierung der identifizierten Krebszellen kann mithilfe des Gleason-Scores bewertet werden. Er gibt auf einer Skala von 2 bis 10 Punkten an, wie stark die Krebszellen vom gesunden Drüsengewebe abweichen. Dabei werden das am schlechtesten differenzierte und das am häufigsten vorkommende Tumorgewebe jeweils mit Punktwerten zwischen 1 und 5 bewertet und beide Werte anschließend addiert. Je höher der Gleason-Score ausfällt, desto aggressiver ist der Tumor und desto schlechter sind seine Heilungschancen. Ein Gleason-Score von 8–10 Punkten gilt als sehr aggressiv, während ein Gleason-Score von 5–7 Punkten eine geringe bis mäßige Aggressivität des Tumors widerspiegelt [25].

Für die Behandlung des Prostatakarzinoms ist zusätzlich zum Gleason-Score entscheidend zu wissen, ob der Tumor bereits Metastasen in anderen Organen oder Körperteilen gebildet hat. Daher untersucht der Facharzt nach positivem Primärbefund auch die mögliche Ausbreitung des Tumors. Dazu wird das Becken mittels MRT-Aufnahmen auf Lymphknotenmetastasen untersucht. Zudem werden die Organe des Bauchraums mittels Ultraschalls betrachtet und Röntgenaufnahmen der Lunge angefertigt, um Fernmetastasen auszuschließen. Eine Skelettszintigrafie weist mögliche Knochenmetastasen nach [8, 21, 22].

Zur einheitlichen Beschreibung der Tumorausdehnung, Fern- und Lymphknotenmetastasen wurde die Tumor Node Metastasis (TNM)-Klassifikation eingeführt: T beschreibt die Tumorausdehnung (bewertet mit T0 für nicht vorhandenen Tumor bis T4 für Tumorwachstum außerhalb der Prostata kapsel), N den Lymphknotenbefall (N0 ohne Befall und N1 mit Befall) und M das Vorhandensein von Metastasen außerhalb der Prostata (M0 ohne Metastasen und M1 mit Metastasen) (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Beschreibung des Prostatakarzinoms anhand der TNM-Klassifikation

T - Ausdehnung des Primärtumors	
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors
T1	Klinisch inapparenter Tumor, der nicht tastbar ist
	T1a: Tumor als histologischer Zufallsbefund in 5 % oder weniger des entnommenen Gewebes
	T1b: Tumor als histologischer Zufallsbefund in mehr als 5 % des entnommenen Gewebes
	T1c: Durch Nadelbiopsie identifizierter Tumor (z. B. aufgrund von erhöhtem PSA)
T2	Tumor ist tastbar und auf die Prostata beschränkt
	T2a: Tumor betrifft eine Hälfte eines Lappens oder weniger
	T2b: Tumor betrifft mehr als die Hälfte eines Lappens, aber nicht beide Lappen
	T2c: Tumor betrifft beide Lappen
T3	Tumor durchdringt die Prostata kapsel
	T3a: Extrakapsuläre Ausdehnung (unilateral oder bilateral)
	T3b: Tumor dringt in Samenblase(n) ein

T - Ausdehnung des Primärtumors	
T4	Tumor ist fixiert oder dringt in benachbarte Strukturen ein, die nicht zu den Samenblasen gehören: äußerer Schließmuskel, Enddarm, Levatormuskeln und / oder Beckenwand
N - Regionale Lymphknotenmetastasierung	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionale Lymphknotenmetastasierung
N1	Regionale Lymphknotenmetastasierung
M - Fernmetastasierung	
M0	Keine Fernmetastasierung
M1	Fernmetastasierung
	M1a: Nichtregionale(r) Lymphknoten
	M1b: Knochen
	M1c: Andere Organe
Quelle: [26]	
PSA: prostataspezifisches Antigen; TNM: Tumor Node Metastasis	

Die Union Internationale Contre le Cancer (UICC) fasst die TNM-Klassifizierung des Prostatakarzinoms folgendermaßen in 4 Stadien zusammen:

- Stadium I: T1 bis 2a, N0 und M0
- Stadium II: T2b bis 2c, N0 und M0
- Stadium III: T3, N0 und M0
- Stadium IV: T4, N0 und M0 / T1 bis 4, N1 und M0 / T1 bis 4, N0 bis 1 und M1 [26]

Zusätzlich zu der Einstufung des Prostatakarzinoms nach TNM-Klassifizierung gibt es beim lokal begrenztem Prostatakarzinom (UICC-Stadium I oder II) die Einschätzung des Rezidivrisikos in niedriges, mittleres und hohes Risiko [12, 27]. Ein wichtiger Parameter ist dabei die PSA-Konzentration, da bei einem biochemischen Rezidiv zunächst nur ein Anstieg des PSA-Werts nach Behandlung – ohne weitere Befunde oder Beschwerden – auf ein Rezidiv hinweist [23]. Somit wird das Rezidivrisiko des lokal begrenzten Prostatakarzinoms folgendermaßen beurteilt:

- niedrig: PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und Stadium < T2a
- mittel: PSA > 10 ng/ml bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder Stadium T2b
- hoch: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder Stadium T2c

Die Klassifizierung des American Joint Committee on Cancer (AJCC) kombiniert in seinen 4 Stadien das TNM-Modell mit dem Rezidivrisiko und stellt somit eine weitere Möglichkeit zur Einteilung des Tumorstadiums dar [28]. Danach wird das Tumorstadium in aufsteigenden Schweregraden mit römischen Ziffern von I bis IV klassifiziert und berücksichtigt neben der Tumorausdehnung, Fern- und Lymphknotenmetastasierung ebenfalls den Gleason-Score und den PSA-Wert (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach AJCC

AJCC-Stadium	Stadieneinteilung
I	cT1 ¹ , N0, M0 Gleason-Score ≤ 6 PSA-Wert < 10 ng/ml
	ODER
	cT2a ¹ , N0, M0 Gleason-Score ≤ 6 PSA-Wert < 10 ng/ml
	ODER
	pT2 ² , N0, M0 Gleason-Score ≤ 6 PSA-Wert < 10 ng/ml
II A	cT1 ¹ , N0, M0 Gleason-Score ≤ 6 PSA-Wert 10 bis < 20 ng/ml
	ODER
	cT2a ¹ oder pT2 ² , N0, M0 Gleason-Score ≤ 6 PSA-Wert 10 bis < 20 ng/ml
	ODER
	cT2b ¹ oder cT2c ¹ , N0, M0 Gleason-Score ≤ 6 PSA-Wert < 20 ng/ml
II B	T1 oder T2, N0, M0 Gleason-Score 3 + 4 = 7 PSA-Wert < 20 ng/ml
II C	T1 oder T2, N0, M0 Gleason-Score 4 + 3 = 7 oder 8 PSA-Wert < 20 ng/ml
III A	T1 oder T2, N0, M0 Gleason-Score ≤ 8 PSA-Wert ≥ 20 ng/ml
III B	T3 oder T4, N0, M0 Gleason-Score ≤ 8 Beliebiger PSA-Wert
III C	Beliebiges T, N0, M0 Gradgruppe 5 (Gleason-Score 9 oder 10) Beliebiger PSA-Wert

AJCC-Stadium	Stadieneinteilung
IV A	Beliebiges T, N1, M0 Jede Gradgruppe Beliebiger PSA-Wert
IV B	Jedes T, jedes N, M1 Jede Gradgruppe Beliebiger PSA-Wert
<p>Quelle: [28]</p> <p>¹ cT1 / cT2 deutet auf einen klinischen Tumor hin, dessen Bewertung anhand von DRU, radiologischen Aufnahmen oder einer Tumorbiopsie erfolgt</p> <p>² pT2 beschreibt einen pathologischen Tumor, dessen Bewertung nach chirurgischer Entfernung (Prostatektomie) erfolgt</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; DRU: digital-rektale Untersuchung; M[0;1]: Fernmetastasen nach TNM-Klassifizierung (0 = nein; 1 = ja); N[0;1]: Lymphknotenmetastasen nach TNM-Klassifizierung (0 = nein; 1 = ja); PSA: prostataspezifisches Antigen; T[04]: Tumorausdehnung nach TNM-Klassifizierung (Grad 0 bis 4)</p>	

Eine Einstufung des Prostatakarzinoms ist von Bedeutung, da unter anderem die Behandlung abhängig vom Stadium erfolgt (siehe Abschnitt zu Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms) und die relative 5-Jahres-Überlebensrate stark vom Stadium abhängt. Zahlen des RKI basierend auf dem Einstufungssystem der UICC zeigen, dass Patienten mit einem diagnostizierten Prostatakarzinom des Stadiums I, II oder III eine relative 5-Jahres-Überlebensrate von nahezu 100 % haben [7]. Bei Patienten mit einem Stadium-IV-Prostatakarzinom ist die Rate mit 57 % hingegen deutlich reduziert (siehe Abbildung 3-1A). In Deutschland diagnostizieren Ärzte bei Patienten mit einem neuentdeckten Prostatakarzinom am häufigsten die gut heilbaren Stadien I und II und seltener Stadium III oder IV (siehe Abbildung 3-1B). Hierbei ist einschränkend anzumerken, dass nur bei 53 % der Patienten Daten zu den Stadien bei der Erstdiagnose vorlagen.

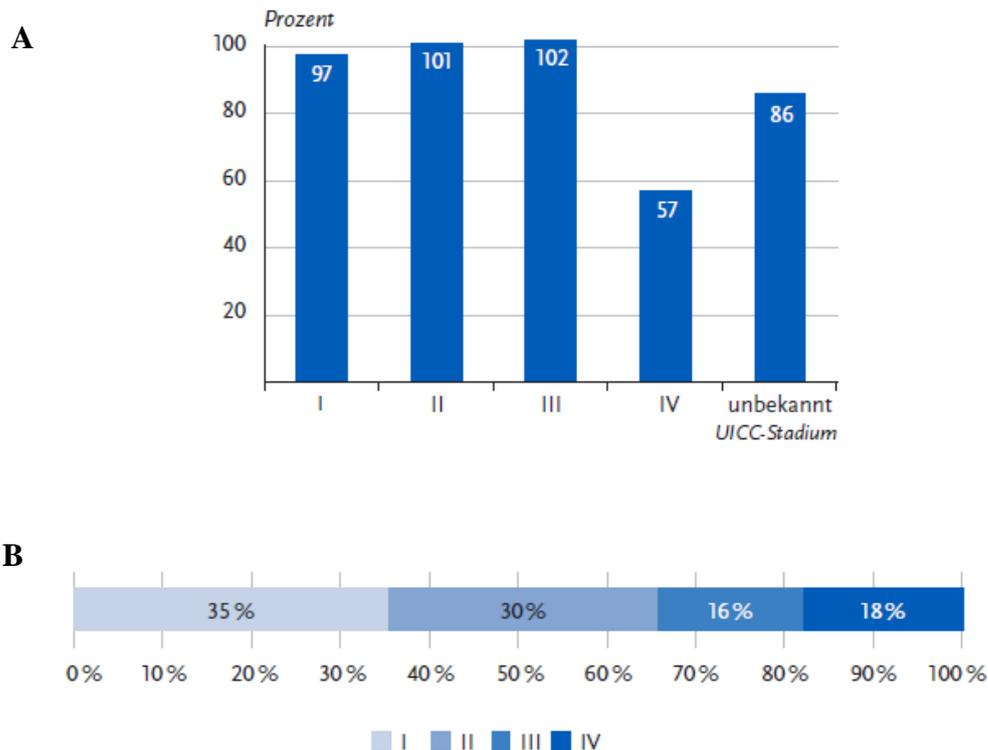


Abbildung 3-1: A) Relative 5-Jahres-Überlebensrate nach UICC-Stadium und B) Verteilung der Tumorstadien nach UICC bei Erstdiagnose (ICD-10 C61)

Quelle: [7]

Charakterisierung der Zielpopulation

Relugolix wird angewendet zur Behandlung eines hormonsensitiven, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms [29]. Die Zielpopulation von Relugolix kann daher folgendermaßen charakterisiert werden:

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Die Definition des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ist fließend und eine klare Abgrenzung oftmals schwierig. Bei Vorhandensein von Metastasen in der Peripherie (M1) oder in den benachbarten Lymphknoten (N1) handelt es sich stets um ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom [12]. Daneben zählen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom zur Zielpopulation. Die Bezeichnung lokal fortgeschritten trifft auf Prostatakarzinome zu, die basierend auf der TNM-Klassifizierung die Tumorausdehnung Grad 3 oder 4 aufweisen [12]. Patienten mit einem PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv des Prostatakarzinoms nach einer primären lokalen Therapie werden ebenfalls der Zielpopulation zugeordnet, da einem Rückfall eine Progression des Tumors zugrunde liegt und dies als fortgeschrittene Erkrankung zu sehen ist.

Hormonsensitivität des Prostatakarzinoms

Neben der beschriebenen Klassifizierung nach Ausbreitung, Fernmetastasen und lokalen Lymphknotenmetastasen ist beim Prostatakarzinom die Einteilung in hormonsensitiv und kastrationsresistent relevant. Als hormonsensitiv wird ein Prostatakarzinom bezeichnet, wenn die Tumorzellen Testosteron zur Proliferation und somit zum Wachstum benötigen. Bei Patienten mit einem hormonsensitiven Prostatakarzinom wächst der Tumor während einer Testosteronsuppression nicht. Dies ist beispielsweise an einer gleichbleibenden, nicht steigenden PSA-Konzentration erkennbar. Sobald ein PSA-Anstieg bei einer nachgewiesenen anhaltenden Kastration stattfindet, gilt das Prostatakarzinom als kastrationsresistent [12].

Behandlungsoptionen des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms

Die im folgenden Abschnitt beschriebenen Behandlungsmöglichkeiten des Prostatakarzinoms basieren auf der deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom in der Version 6.2 vom Oktober 2021 [12] und beziehen sich ausschließlich auf die Therapieoptionen für das hormonsensitive Prostatakarzinom.

Generell sollten bei einer medizinischen Behandlung des Prostatakarzinoms neben dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten sowie dessen Therapiewünsche das Tumorstadium bei der Wahl der bestmöglichen Behandlung berücksichtigt werden [12, 30]. Außerdem sollte der Patient über die potenziellen Nebenwirkungen der jeweiligen Therapieoption aufgeklärt werden. Stellt aufgrund einer der genannten Faktoren eine interventionelle Therapie keine Behandlungsoption für den Patienten dar, sollte der Zustand des Patienten und das Voranschreiten des Prostatakarzinoms durch Active Surveillance und Watchful Waiting kontrolliert werden [12]. Da es sich bei Relugolix um eine medikamentöse Therapieoption zur Behandlung des Prostatakarzinoms handelt, werden im vorliegenden Dossier nur interventionelle Therapieoptionen berücksichtigt. Aufgrund dessen wird auf Active Surveillance und Watchful Waiting nicht näher eingegangen.

Folgend werden die Therapieoptionen für Patienten mit einem fhSPC beschrieben.

Lokale Therapie mit kurativer Intention

Eine lokale Therapie mit kurativer Intention umfasst die Therapieoptionen radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und eine niedrig- bzw. hochdosierte Brachytherapie [12].

Bei der radikalen Prostatektomie wird die Prostata mitsamt Kapsel, Samenleiter, Samenbläschen und Teilen des Harnleiters entfernt [12, 31]. Sollte das Tumorstadium dies erfordern, erfolgt bei diesem Eingriff ebenfalls eine Lymphadenektomie [30], die Entfernung der umliegenden Lymphknoten. Wenn der Primärtumor bei der radikalen Prostatektomie vollständig entfernt wird, beträgt die Wahrscheinlichkeit für eine Überlebenszeit von mehr als 5 Jahren mehr als 80 % [32]. Die Prostatektomie ist am erfolgversprechendsten, wenn der Tumor noch keine Fernmetastasen oder lokalen Lymphknotenmetastasen gebildet hat (T1–4, N0, M0). Selbst wenn der Tumor durch die Operation nicht gänzlich entfernt wird und ein positiver Absetzungsrand verbleibt, dauert es bis zu einem Rezidiv des Prostatakarzinoms meist

mehrere Jahre [33, 34]. Zu den Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie zählen neben Blutverlust, Infektionen und thromboembolische Ereignisse als operativ bedingte Komplikationen ebenfalls Belastungsharninkontinenz und erektile Dysfunktion [30].

Bei der Strahlentherapie bleibt im Gegensatz zur radikalen Prostatektomie die Prostata erhalten, da die ionisierenden Röntgenstrahlen die Tumorzellen direkt schädigen und somit deren weitere Zellteilung inhibieren und den Zelltod induzieren. Damit die perkutane Strahlentherapie diese Wirkung möglichst nur auf die erkrankten Organe Prostata und Samenblasen entfaltet, wird mithilfe bildgebender Verfahren eine Reduzierung der Strahlung in die benachbarten Organe wie Harnblase und Rektum angestrebt [35]. Trotz der möglichst minimalen Bestrahlung des Normalgewebes können in der akuten Bestrahlungsphase Nebenwirkungen wie Dysurie und Stuhlunregelmäßigkeiten auftreten [35]. Abhängig vom Tumorstadium kann eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit anderen Therapien erfolgen [12, 35]. Eine mögliche Ergänzung zur perkutanen Strahlentherapie stellt neben der ADT (siehe unten) die HDR-Brachytherapie als weitere Form der Strahlentherapie dar. Dabei werden lokale Strahlenträger in die Prostata platziert, die aufgrund eines sehr steilen Dosisabfalls zu der Umgebung die Abgabe von hohen Einzeldosen ermöglichen [30]. Im Gegensatz dazu wird bei der Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie ein Implantat in die Prostata eingebracht, das dort lebenslang verbleibt und das Strahlen in einer niedrigen Dosis über einen Zeitraum von mehreren Monaten kontinuierlich abgibt [30]. Die LDR-Brachytherapie wird meist als Monotherapie im Rahmen der lokalen Therapie mit kurativer Intention eingesetzt. Verglichen mit der perkutanen Strahlentherapie treten bei der LDR-Brachytherapie seltener rektumassoziierte dafür aber häufiger harnröhrenbedingte Nebenwirkungen auf [30].

Salvagetherapie

Sofern kurativ behandelte Patienten ein Rezidiv erleiden, kann eine Salvageprostatektomie, perkutane Salvagestrahlentherapie gegebenenfalls in Kombination mit einer ADT (siehe folgende Passage) zur „Rettung“ (Salvage) des Patienten eingesetzt werden kann [12]. So wird beispielsweise bei der Salvageprostatektomie die Prostata nach einer primären Strahlentherapie entfernt. Dieser Behandlungsansatz ist weiterhin als kurativ einzustufen und unterscheidet sich methodisch nicht von den im vorherigen Absatz beschriebenen lokalen Therapien mit kurativer Intention.

Androgendeprivationstherapie

Ziel einer ADT ist die Suppression von Testosteron im Blutserum auf Kastrationsniveau (< 50 ng/dl Testosteron), wodurch das Wachstum des hormonsensitiven Prostatakarzinoms gehemmt wird [36] und das weitere Fortschreiten der Erkrankung um mehrere Jahre herausgezögert werden kann.

Eine ADT kann durch eine beidseitige Orchiektomie (chirurgische Entfernung der Hoden) oder eine medikamentöse, hormonablative Therapie – entweder mit Agonisten oder Antagonisten des GnRH-Rezeptors oder dem Antiandrogen Bicalutamid – umgesetzt werden (siehe auch Modul 2 des vorliegenden Dossiers).

Bei der medikamentösen ADT handelt es sich um eine wichtige Komponente bei der Behandlung des hormonsensitiven Prostatakarzinoms, da sie sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Verfahren zur Behandlung des Prostatakarzinoms in unterschiedlichen Tumorstadien eingesetzt wird. Generell stellt die ADT im Gegensatz zu den Optionen der lokalen Therapie mit kurativer Intention (siehe oben) eine systemische Behandlung des Prostatakarzinoms dar. Die ADT wird daher vor allen Dingen bei einem palliativen Behandlungsansatz eingesetzt. Eine Ausnahme bildet die Kombination von perkutaner Strahlentherapie und ADT zur kurativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms ohne Fernmetastasen.

Eine anhaltende Unterdrückung des Testosterons ist mit einer Vielzahl von Nebenwirkungen verbunden. Dazu zählen z. B. Hitzewallungen, Libidoverlust, Impotenz und Osteoporose sowie Störungen des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels und der Gefäßregulation, kardiovaskuläre Ereignisse und kognitive Dysfunktion [37-39]. Daher sollte die Testosteronkonzentration nach Beendigung der Therapie möglichst schnell wieder ansteigen und die Zeit der Testosteronsuppression so kurz wie nötig gehalten werden.

Die folgenden Passagen behandeln die einzelnen Optionen zur Umsetzung einer ADT.

GnRH-Rezeptor-Agonisten

GnRH-Rezeptor-Agonisten binden an den GnRH-Rezeptor im Hypophysenvorderlappen, wodurch bei langfristiger Anwendung der Rezeptor desensibilisiert und der Testosteronspiegel gesenkt wird. Bei der Anwendung von GnRH-Rezeptor-Agonisten kann es zwischenzeitlich zu einem Anstieg der Testosteronkonzentration – dem so genannten Testosteron Flare – kommen, der häufig mit Nebenwirkungen wie verstärkten Knochenschmerzen und Blasenauflastungsobstruktion einhergeht [40, 41]. Somit sind Patienten, die mit einem GnRH-Rezeptor-Agonisten behandelt werden, den möglichen üblichen Nebenwirkungen der ADT und den Testosteron Flare-assoziierten Komplikationen ausgesetzt. Die Behandlung des Testosteron Flares mit Antiandrogenen (z. B. 50 mg Bicalutamid täglich) soll diese Komplikationen mindern, kann gleichzeitig allerdings selber zu unerwünschten Nebenwirkungen führen.

GnRH-Rezeptor-Agonisten sind in der aktuellen Praxis der Behandlungsstandard für die Umsetzung einer ADT, wobei in Deutschland überwiegend Leuprorelin aber auch Triptorelin, Buserelin und Goserelin als Vertreter dieser Wirkstoffklasse zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden [42].

GnRH-Rezeptor-Antagonisten

Antagonisten des GnRH-Rezeptors, wie z. B. Relugolix, verhindern im Gegensatz zu GnRH-Rezeptor-Agonisten die Bindung von GnRH an die GnRH-Rezeptoren und bewirken somit eine Androgendeprivation ohne Desensibilisierung und ohne Testosteron Flare [43]. Vor der Zulassung von Relugolix war mit Degarelix nur ein GnRH-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung des Prostatakarzinoms auf dem deutschen Arzneimittelmarkt verfügbar. Allerdings wird Degarelix trotz des Ausbleibens eines Testosteron Flares aufgrund von

häufigen Reaktionen an der Applikationsstelle seltener verschrieben als GnRH-Rezeptor-Agonisten [42].

Antiandrogene

Neben der Behandlung mit GnRH-Rezeptor-Agonisten bzw. -Antagonisten gilt auch die alleinige Einnahme von Antiandrogenen als ADT. Bei der Wirkstoffklasse der Antiandrogene ist als Monotherapie jedoch lediglich die tägliche Einnahme von Bicalutamid 150 mg für die Umsetzung einer ADT empfohlen [12]. Allerdings scheint die Monotherapie mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen zur Behandlung eines fortgeschrittenen Prostatakarzinoms der medizinischen oder operativen Kastration beispielsweise hinsichtlich Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen unterlegen zu sein [44]. Zudem treten bei der Behandlung mit Bicalutamid neben den ADT-assoziierten Komplikationen zusätzlich häufig Nebenwirkungen wie Brustschmerzen und Gynäkomastie auf [12].

Orchiektomie

Die Orchiektomie gewährleistet zwar eine profunde Kastration und ist die älteste Form der ADT, wird heute aber nur noch selten durchgeführt, da sie im Vergleich zur pharmakologischen ADT eine größere psychische Belastung bedeutet, der Eingriff irreversibel ist und das Risiko für operative Komplikationen besteht [45, 46].

Insgesamt ist die medikamentöse ADT als Monotherapie ein wichtiger Bestandteil der Behandlung des hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Darüber hinaus ist die ADT auch in Kombination mit anderen Therapien (wie z. B. Strahlen- oder Chemotherapie) für die Behandlung des Prostatakarzinoms von Bedeutung. Im folgenden Abschnitt wird ausführlicher auf die Kombinationstherapie beim mHSPC eingegangen.

Kombinationstherapie

Bei Patienten mit einem mHSPC und gutem Allgemeinzustand empfiehlt die S3-Leitlinie eine Kombinationstherapie mit dem Grundgerüst der ADT kombiniert mit abhängig vom Stadium unterschiedlichen Wirkstoffen [12]:

- Die Behandlung mit dem Chemotherapeutikum Docetaxel mit oder ohne Prednison bzw. Prednisolon in Kombination mit einer ADT. Docetaxel wirkt antineoplastisch und steigert die Polymerisation von Tubulin, sodass aufgrund eines gestörten mikrotubulären Netzwerks die Zellteilung unterbunden wird [47].
- Die Gabe einer ADT zusammen mit einer endokrinen Therapie. Dazu zählen die nichtsteroidalen Antiandrogene Apalutamid und Enzalutamid, Beide Wirkstoffe sind selektive Androgenrezeptor-Inhibitoren und vermindern die Proliferation der Tumorzellen bei gleichzeitiger Steigerung der Apoptose [48, 49].
- Die kombinierte Einnahme des Steroids Abirateronacetat zusammen mit Prednison bzw. Prednisolon und einer ADT. Abirateronacetat senkt dabei die Serumkonzentration der Androgene auf eine nicht nachweisbare Konzentration, da es in vivo zum Androgen-Biosynthese-Inhibitor Abirateron umgewandelt wird [50].

Behandlung mit Relugolix

Relugolix ist der erste orale GnRH-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung des fHSPC. Für Patienten bietet Relugolix mit der Vermeidung von Testosteron Flares und der unmittelbaren Senkung der Testosteronkonzentration die Vorteile eines direkten Rezeptorantagonisten in Kombination mit den Vorteilen einer oralen Einnahme wie einer flexibleren Therapiesteuerung, einer selbstständigen Einnahme und der Vermeidung von Injektionen und somit Reaktionen an der Applikationsstelle. Somit stellt Relugolix eine neue Form der ADT dar. Das zu erwartende Anwendungsspektrum im klinischen Alltag entspricht den bisher zugelassenen Optionen einer konventionellen ADT, d. h. den der GnRH-Rezeptor-Antagonisten bzw. -Agonisten, der operativen Kastration oder Bicalutamid (150 mg täglich). Aus medizinischer Sicht kann und soll Relugolix daher keine Strahlentherapie bzw. Prostatektomie oder eine Kombinations-therapie beispielsweise mit Apalutamid oder Enzalutamid ersetzen. Vielmehr kann Relugolix diese Therapien, wie es bereits bei den bereits verfügbaren ADT-Optionen der Fall ist, sinnvoll ergänzen. Das infrage stehende Anwendungsgebiet, die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fHSPC, ist daher im Hinblick auf die medizinische Anwendung der ADT zu interpretieren. In diesem Kontext besteht der in Abschnitt 3.2.2 aufgeführte therapeutische Bedarf.

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.

Stellenwert der Androgendeprivationstherapie bei der Behandlung des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms

Das fHSPC ist eine schwerwiegende Erkrankung, die das tägliche Leben der betroffenen Männer erheblich beeinträchtigen kann. Aufgrund der hohen Abhängigkeit des Tumorwachstums vom Testosteronspiegel ist die ADT für die Behandlung von Patienten mit fHSPC essentiell – entweder als Monotherapie oder in Kombination mit zusätzlichen Therapien [12].

Die ADT kann die Tumorprogression inhibieren bzw. verlangsamen. Es handelt sich somit um eine palliative Behandlung des Prostatakarzinoms [8, 12]. Die ADT geht jedoch häufig mit Risiken und Nebenwirkungen einher, die im Folgenden näher erläutert werden.

Unerwünschte Eigenschaften der momentan verfügbaren Androgendeprivations-therapien

GnRH-Rezeptor-Agonisten stellen zurzeit die gängigste Form der ADT dar [42]. Ein Nachteil bei der Anwendung von GnRH-Rezeptor-Agonisten ist der zwischenzeitliche Testosteronanstieg (Testosteron Flare), der zu Beginn der Behandlung mit GnRH-Rezeptor-

Agonisten auftreten und bis zu 3 Wochen anhalten kann [40, 41]. In diesem Zeitraum verursacht der Testosteron Flare bei vielen Patienten eine Zunahme von klinischen Beschwerden einschließlich erschwertem Wasserlassen, Knochenschmerzen, Rückenmarkskompression und pathologische Frakturen [51-54]. In Einzelfällen kann ein Testosteron Flare sogar zum Tod führen [41]. Zur Eindämmung des Testosteron Flares und dem damit assoziierten möglichen Krankheitsschub können Patienten, die mit einem GnRH-Rezeptor-Agonisten behandelt werden, gleichzeitig Antiandrogenen verabreicht bekommen [40]. Das Risiko der genannten testosteronabhängigen Beschwerden kann durch diese Intervention reduziert werden.

Alle als ADT einsetzbaren Wirkstoffe sowie die chirurgische Kastration verursachen Nebenwirkungen wie u. a. sexuelle Funktionsstörungen, Hitzewallungen, psychische und kognitive Dysfunktionen sowie bei langfristiger Anwendung Verlust der Knochenmineraldichte und der Muskelmasse [37, 38, 55-57]. Da vor der Zulassung von Relugolix nahezu alle verfügbaren GnRH-Rezeptor-Agonisten und -Antagonisten als subkutane Depotformulierungen injiziert werden müssen, hält die Testosteronsuppression oft auch nach Absetzen der Therapie noch monatelang an [58]. Die Wahrscheinlichkeit und die Zeit des Wiederanstieg der Testosteronkonzentration auf Werte über dem Kastrationsniveau (systemischer Testosteronspiegel > 50 ng/dl) können von der Dauer der ADT und dem Alter des Patienten abhängen [59]. Je länger eine ADT verabreicht wird, desto langsamer und schwächer erholt sich tendenziell die Testosteronkonzentration nach Absetzen des Wirkstoffs [60, 61]. Dadurch wird auch das mit der Therapie verbundene Risiko für Nebenwirkungen ungewollt erhöht. Zudem kann die ADT entgegen medizinischer Intention nicht schnell beendet werden.

Männer mit Prostatakarzinom haben ein höheres Basisrisiko für die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dieses Risiko steigt zusätzlich mit der Anwendung von GnRH-Rezeptor-Agonisten [62]. So haben klinische Studien festgestellt, dass mit GnRH-Rezeptor-Agonisten-behandelte Patienten häufiger schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE, Major Adverse Cardiovascular Event) erleiden als Patienten, die mit einem GnRH-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden [63, 64]. Dies ist besonders bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen sowie bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Adipositas, Insulinresistenz, Bluthochdruck und Hyperlipidämie) von Bedeutung, da die Behandlung mit GnRH-Rezeptor-Agonisten das MACE-Risiko weiter erhöht [63, 65, 66]. Prostatakarzinom-Patienten mit Komorbiditäten weisen bereits ein zweifach erhöhtes Sterberisiko als ansonsten gesunde Patienten auf [67]. Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind bei ca. jedem dritten Patienten mit Prostatakrebs die Todesursache [68, 69]. Das kardiovaskuläre Risiko durch die Behandlung mit einer ADT nicht weiter zu erhöhen und eine Alternative zu GnRH-Rezeptor-Agonisten zu schaffen, ist daher von größter Bedeutung.

Aufgrund des erhöhten MACE-Risikos, des möglichen Testosteron Flares und der langen Zeit bis zum Anstieg und der Normalisierung der Testosteronkonzentration nach Therapieende bei der Verabreichung von GnRH-Rezeptor-Agonisten, ist eine Therapie mit gut verträglichen GnRH-Rezeptor-Antagonisten als Alternative bei der weithin anerkannten und zahlreich eingesetzten ADT von Bedeutung. Bis zur Zulassung von Relugolix war Degarelix als einziger

GnRH-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung des Prostatakarzinoms in Deutschland verfügbar [42]. Degarelix erreicht eine medizinische Kastration innerhalb von 2 Wochen nach Therapiebeginn und löst dabei keinen Testosteron Flare aus [70]. Eine Kombination mit Antiandrogenen zur Milderung von Testosteron Flares ist somit nicht notwendig. Allerdings verursacht Degarelix, das monatlich via Injektion von 4 ml verabreicht wird, bei 44 % der Patienten Reaktionen an der Applikationsstelle [71, 72]. Aufgrund dessen wird Degarelix selten verabreicht und konnte die GnRH-Rezeptor-Agonisten als Standard der ADT nicht ersetzen. Zudem handelt es sich bei Degarelix wie bei den GnRH-Rezeptor-Agonisten um eine Depotformulierung, sodass der Bedarf einer flexiblen und patientenfreundlichen Anwendung beispielsweise mithilfe einer oralen Applikation nicht gedeckt ist.

Fazit zum therapeutischen Bedarf

Es besteht im Anwendungsgebiet des fHSPC somit ein hoher, ungedeckter Bedarf an neuen Wirkstoffen zur Umsetzung einer ADT. Diese sollen zum einen den Testosteronspiegel schnell und effizient senken, um eine verlässliche, medikamentöse Kastration zu erreichen. Zum anderen soll nach Absetzen der Therapie ein schnellerer Wiederanstieg ermöglicht werden, um das Risiko für die Nebenwirkungen der Kastration wie erektile Dysfunktion und Hitzewallungen zu minimieren und somit die Lebensqualität schneller zu verbessern. Ein weiteres Risiko der ADT ist MACE, das besonders die Behandlung von Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen aber auch Komorbiditäten wie Diabetes erschwert. Somit sollte das MACE-Risiko nicht zusätzlich erhöht werden, um besonders eine Verbesserung für Patienten mit Risikofaktoren zu erreichen. Zudem sollte eine Alternative für die bisher verfügbaren Depotformulierungen beispielsweise mittels einer oralen Einnahme bestehen, die eine flexible und patientenfreundlichere Anwendung ermöglicht. Risiken und Nebenwirkungen der ADT gilt es insbesondere bei der palliativen Behandlung zu minimieren [12].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Relugolix

Relugolix ist der erste orale GnRH-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Dabei profitieren die Patienten von einem geringeren MACE-Risiko bei der Behandlung mit Relugolix verglichen mit der Behandlung mit dem GnRH-Rezeptor-Agonisten Leuprorelin [73]. Zudem ist Relugolix potent und hochselektiv und bedarf im Gegensatz zur Behandlung mit GnRH-Rezeptor-Agonisten keiner ergänzenden Behandlung mit Antiandrogenen, um den Testosteron Flare zu Therapiebeginn zu verhindern [73]. Für Patienten bietet Relugolix somit die Vorteile eines direkten Rezeptorantagonisten. Dazu gehören neben dem Ausbleiben von Testosteron Flares ebenfalls eine schnelle Testosteronsuppression sowie ein schnellerer Testosteronanstieg nach Absetzen des Medikaments im Vergleich zu GnRH-Rezeptor-Antagonisten und -Agonisten in der Depotformulierung [74, 75]. Relugolix bietet außerdem die Vorteile einer oralen Darreichung: es ist patientenfreundlicher, flexibler und vermeidet Reaktionen an der Einstichstelle.

Relugolix ist daher geeignet, den bestehenden hohen therapeutischen Bedarf in der Indikation fHSPC zu decken.

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.

Vorbemerkung

Die im folgenden präsentierten Daten zur Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland wurden dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des Robert Koch-Instituts (RKI) [7] und Datenbankabfragen beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD, Stand 18.05.2022) des RKI (www.krebsdaten.de/abfrage) entnommen. Ein flächendeckendes Krebsregister, das Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms veröffentlicht, existiert in Deutschland nicht. Das ZfKD fasst jedoch die anonymisierten Daten aus Landeskrebsregistern auf Bundesebene zusammen. Die präsentierten Kennzahlen des RKI zur Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms bilden zudem die Grundlage zur Ableitung der Zielpopulation, die in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 ausführlich diskutiert wird. Die aktuellen Daten des RKI dokumentieren die Kennzahlen der Jahre 1999 bis einschließlich 2018, jedoch nicht darüber hinaus.

Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland

Inzidenz

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland. Seit 2003 schwankt die Zahl der Neuerkrankungen zwischen ca. 58.000 und 71.000 Fällen pro Jahr (siehe Tabelle 3-3). Der aktuelle RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ prognostiziert 70.100 Neuerkrankungen für das Jahr 2022 [7].

Die hohe Inzidenz des Prostatakarzinoms hängt weitestgehend mit der altersdemographischen Entwicklung der deutschen Bevölkerung zusammen. Der Anteil an Männern über 65 Jahren in der Bevölkerung nahm in den letzten Jahren stark zu [76] und sowohl die absolute als auch die relative Häufigkeit des Prostatakarzinoms ist in diesen Altersgruppen am höchsten (siehe Abbildung 3-2).

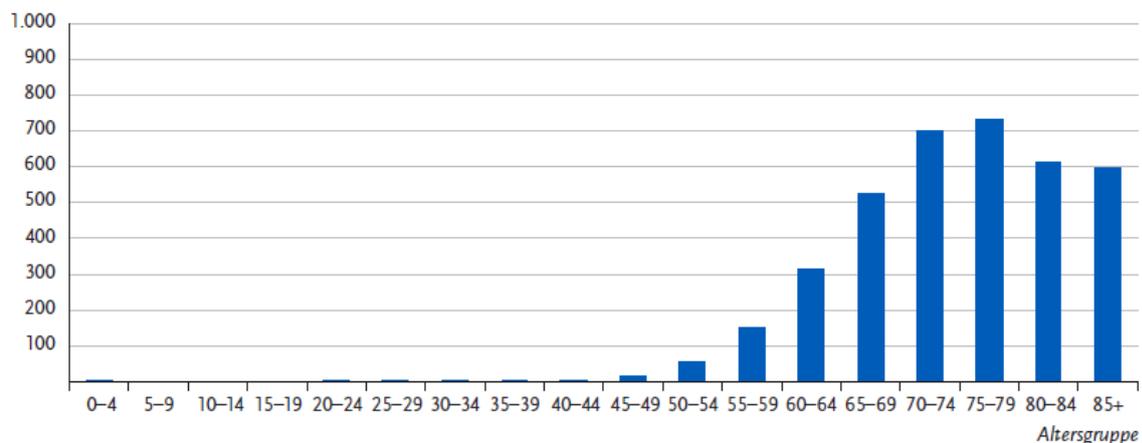


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (ICD-10 C61) in Deutschland 2017–2018 je 100.000 Männer

Quelle: [7]

In den Jahren 2016 bis 2018 erkrankten in den drei Altersgruppen 65–69, 70–74 und 75–79 Jahre jährlich jeweils mehr als 11.000 Patienten an einem Prostatakarzinom. In den Altersgruppen unter 45 Jahren erkrankten in diesen Jahren dagegen weniger als 70 Männer pro Jahr an einem Prostatakarzinom (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Anzahl der Neuerkrankungen (ICD-10 C61) nach Alter in Deutschland von 1999–2018

Jahr	Altersgruppe (Jahre)											Gesamt
	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85+	
1999	9	58	370	1.067	3.742	7.400	7.649	8.298	6.803	3.233	4.433	43.062
2000	8	66	383	1.155	3.511	7.832	8.358	8.799	6.656	3.416	4.243	44.427
2001	9	63	397	1.254	3.272	8.245	9.382	9.100	7.109	3.515	3.933	46.279
2002	11	79	470	1.532	3.619	9.634	11.194	11.324	7.912	4.691	3.940	54.406
2003	13	95	551	1.776	4.210	11.033	14.720	12.764	9.871	5.244	3.562	63.839
2004	9	81	523	1.695	3.924	9.829	14.809	11.544	8.996	5.189	2.976	59.575
2005	11	81	529	1.707	3.979	8.940	14.466	12.409	9.621	5.145	3.224	60.112
2006	11	97	608	1.886	4.634	8.783	16.428	13.853	10.639	5.376	3.390	65.705
2007	13	107	643	2.018	5.129	8.959	17.759	15.537	11.040	5.883	3.820	70.908
2008	12	91	617	1.994	4.977	8.219	16.352	15.696	10.402	6.067	3.779	68.206
2009	9	86	633	1.946	4.889	8.107	15.600	16.156	9.942	6.007	3.956	67.331
2010	10	103	723	2.081	5.065	8.434	14.478	17.361	10.402	6.176	3.957	68.790
2011	7	96	705	2.134	4.941	8.847	12.935	17.661	11.145	6.592	4.117	69.180
2012	5	92	644	2.059	4.772	8.631	11.663	16.563	11.246	6.024	3.880	65.579
2013	7	66	630	2.002	4.426	7.918	10.066	14.787	10.992	5.623	4.063	60.580
2014	8	66	562	1.936	4.409	7.649	9.838	13.488	11.297	5.440	4.189	58.882

Jahr	Altersgruppe (Jahre)											Gesamt
	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	85+	
2015	5	54	500	1.883	4.283	7.470	9.802	12.692	12.184	5.759	4.171	58.803
2016	5	59	516	1.894	4.545	7.873	11.010	11.904	13.191	6.361	4.313	61.671
2017	9	48	501	1.971	4.812	8.236	11.569	11.844	13.944	6.865	4.443	64.242
2018	10	53	462	1.954	4.975	8.437	12.059	11.786	13.590	7.754	4.117	65.197

Quelle: [77]

Im Gegensatz zur absoluten Zahl der Neuerkrankungen hat sich die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland seit dem Jahr 2011 deutlich von rund 120 auf etwa 100 Neuerkrankungen pro 100.000 Männer im Jahr 2018 reduziert (siehe Abbildung 3-3). Zuvor hatte sie sich zwischen 1990 und 2003 in etwa verdoppelt und stagnierte anschließend zunächst bis 2011 [78]. Diese Entwicklung ist im Wesentlichen durch die seit den späten 1980er-Jahren bestehende Möglichkeit beeinflusst, die Erkrankung mithilfe des PSA-Tests bereits vor dem Auftreten erster Symptome zu diagnostizieren [78]. Dadurch wurden auch Prostatakarzinome identifiziert, die möglicherweise erst langfristig oder sogar nie zu spürbaren gesundheitlichen Einschränkungen geführt hätten [79]. Folglich stieg in den 1990er- und 2000er-Jahren insbesondere die Inzidenz früher Stadien an, während die Diagnosehäufigkeit fortgeschrittener Stadien weitestgehend stabil blieb [78]. Da der PSA-Test auch zu häufigerer „Überdiagnose“ und „Überbehandlung“ führte, wurde sein Einsatz zur Früherkennung zunehmend kritisch diskutiert [78, 79]. Ärzte sind inzwischen dazu angehalten, Patienten über das Risiko einer Überbehandlung nach frühzeitiger Diagnose mittels PSA-Test zu informieren. Die Durchführung eines PSA-Tests wird nur bei konkretem Verdacht auf ein Prostatakarzinom von der GKV gezahlt und ist ansonsten eine individuelle Gesundheitsleistung [80]. Zudem sollen gemäß der Empfehlung der S3-Leitlinie Patienten nicht auf eine Untersuchung zur Früherkennung angesprochen werden, sofern sie keinen Wunsch diesbezüglich äußern [12].

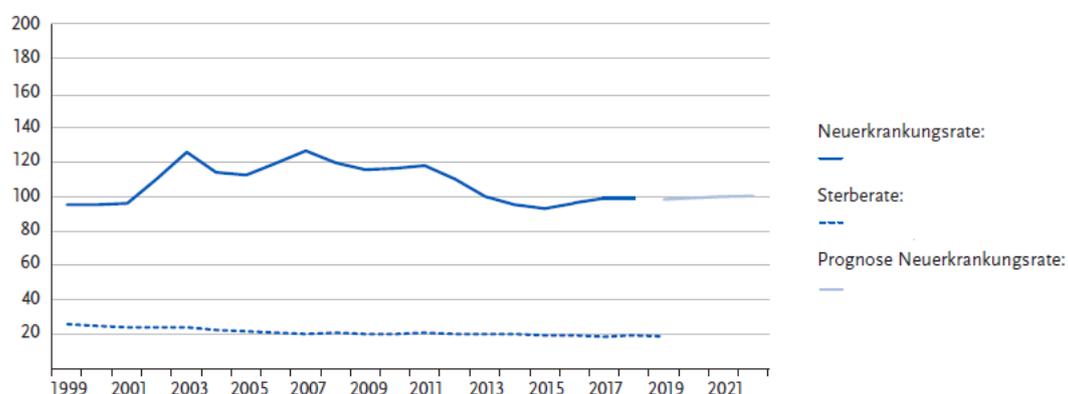


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten (ICD-10: C61) in Deutschland von 1999 bis 2018/2019 je 100.000 Männer

Quelle: [7]

Die altersstandardisierte Sterberate des Prostatakarzinoms in Deutschland liegt seit 2004 nahezu unverändert bei rund 20 Todesfällen pro 100.000 Männer pro Jahr (siehe Abbildung 3-3). Dabei stagnieren die Sterberaten in allen Altersgruppen. Zuvor waren die Sterberaten seit den frühen 1990er-Jahren stetig gesunken [78]. Aufgrund des demographischen Wandels innerhalb des gleichen Zeitraums – mit steigenden Bevölkerungszahlen in den älteren Bevölkerungsgruppen – sterben in Deutschland heutzutage jedoch fast doppelt so viele Männer pro Jahr an einem Prostatakarzinom als noch vor 30 Jahren [78].

Prävalenz

Die Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland folgt im Wesentlichen den Trends der Inzidenz. Die Hochrechnung der Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland wurde vom RKI basierend auf der Inzidenzschätzung und den Überlebensraten durchgeführt [7]. Die 1-Jahres-Prävalenz ist nur geringfügig niedriger als die Inzidenz, da nur wenige Patienten das erste Jahr nach Neudiagnose nicht überleben. Die 5- und 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms stiegen jeweils aufgrund des demografischen Wandels zwischen 2004 und 2011 kontinuierlich an (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: 1-, 5- und 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland von 2004 bis 2018

Jahr	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz
2004	59.253	233.444	329.465
2005	59.664	249.904	356.602
2006	66.115	269.684	388.627
2007	71.447	286.913	423.470
2008	68.010	290.776	450.356
2009	66.580	296.499	471.316
2010	67.639	302.781	490.836
2011	68.316	304.287	507.906
2012	63.753	296.930	514.013
2013	58.118	286.963	506.693
2014	56.302	276.756	500.509
2015	56.273	266.202	494.371
2016	59.183	258.552	487.149
2017	61.288	256.846	478.970
2018	62.159	260.420	474.040

Quelle:[81]

Die 5-Jahres-Prävalenz erreichte 2010 und 2011 mit mehr als 300.000 Patienten und die 10-Jahres-Prävalenz 2012 mit mehr als 510.000 Patienten als Folge der Überdiagnose aufgrund des häufigen PSA-Screenings ihren jeweiligen Höhepunkt (siehe Tabelle 3-4). In Deutschland

lebten Ende 2018 rund 260.000 Männer, die seit höchstens 5 Jahren an einem Prostatakarzinom litten [7]. Über 200.000 Männer und somit mehr als drei Viertel dieser 260.000 Patienten waren Ende 2018 über 65 Jahre alt [82].

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.

Basierend auf den oben beschriebenen epidemiologischen Daten des RKI sind keine wesentlichen Änderungen der Inzidenzen und Prävalenzen für die Anzahl der Patienten mit einem Prostatakarzinom in den nächsten Jahren abzuleiten. Wie Tabelle 3-3 zu entnehmen ist, kam es letztmalig zwischen 1999 und 2003 zu einer bedeutsamen Veränderung der Erkrankungszahlen, indem die Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr von 43.000 auf 63.000 in diesem Zeitraum anstieg. Seitdem schwankt die Inzidenz zwischen 58.000 und 71.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Das RKI schätzt im Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ allerdings, dass im Jahr 2022 ca. 70.100 Patienten an einem Prostatakarzinom erkranken werden und somit mehr als durchschnittlich im Zeitraum von 2009 bis 2018 (64.026 Patienten) [7].

Insgesamt sind die Schätzungen mit Unsicherheit behaftet. Es liegen keine zusätzlichen Daten vor, anhand derer die Entwicklung von Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland in den kommenden Jahren präziser eingeschätzt werden kann. Daher wird der Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz von 2009 bis 2018, wie sie vom RKI berichtet wurden, für die Fortschreibung von Inzidenz und Prävalenz der nächsten 5 Jahre verwendet (siehe Tabelle 3-5).

Die Inzidenz und Prävalenz werden für die Jahre 2023 bis 2027 somit stabil mit 64.026 Patienten (Inzidenz), 61.961 Patienten (1-Jahres-Prävalenz), 280.624 Patienten (5-Jahres-Prävalenz) und 492.580 Patienten (10-Jahres-Prävalenz) beziffert.

Tabelle 3-5: Zu erwartende Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2023 bis 2027

Jahr	Inzidenz	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz
2009	67.331	66.580	296.499	471.316
2010	68.790	67.639	302.781	490.836
2011	69.180	68.316	304.287	507.906
2012	65.579	63.753	296.930	514.013
2013	60.580	58.118	286.963	506.693
2014	58.882	56.302	276.756	500.509
2015	58.803	56.273	266.202	494.371
2016	61.671	59.183	258.552	487.149
2017	64.242	61.288	256.846	478.970
2018	65.197	62.159	260.420	474.040
Mittelwert (2009–2018)	64.026	61.961	280.624	492.580
2023	64.026	61.961	280.624	492.580
2024	64.026	61.961	280.624	492.580
2025	64.026	61.961	280.624	492.580
2026	64.026	61.961	280.624	492.580
2027	64.026	61.961	280.624	492.580
Quellen: [77, 81]				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie ¹ (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Teilpopulation	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Relugolix	Teilpopulation a): Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	3.996	3.437
	Teilpopulation b): Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen	-. ²	12.967–29.409
	Teilpopulation c): Patienten mit fHSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	2.528–2.844	2.175–2.446
	Teilpopulation d): Patienten mit mHSPC	-. ²	6.457–9.081
	Teilpopulation d1): Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	-. ²	5.834–8.205
	Teilpopulation d2): Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen	-. ²	623–876
<p>¹ Auf Grundlage der Festlegung der zVT des G-BA [83] wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die 5 Teilpopulationen im Anwendungsgebiet dargestellt, wobei die Population d) aus den Teilpopulationen d1) und d2) besteht.</p> <p>² Die Berechnungen und Herleitungen erfolgen direkt auf Ebene der GKV-Patienten, weshalb nur diese angegeben werden.</p> <p>fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in den einzelnen Zielpopulationen von Relugolix erfolgt jeweils separat.

Berechnung der Anzahl der Patienten der Teilpopulation a)

Schritt 1a: Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland

Die Teilpopulation a) umfasst alle Patienten mit (lokal) fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die für eine lokale Therapie infrage kommen [83]. Patienten, die mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit mittlerem und hohem Risiko neu diagnostiziert werden, erhalten in der Regel (über 90 % der Patienten) eine lokale Therapie [84]. Somit ist davon auszugehen, dass Patienten mit einem fHSPC aufgrund einer Progression des lokal begrenzten Prostatakarzinoms eher mit einer systemischen Therapie wie einer ADT behandelt werden und dass überwiegend Patienten mit einem neudiagnostizierten fHSPC für eine lokale Therapie infrage kommen. Aufgrund dessen bildet die Inzidenz die Grundlage für die Herleitung der Anzahl der Patienten in Teilpopulation a). Wie im vorherigen Abschnitt erörtert, wird eine Inzidenz des Prostatakarzinoms von 64.026 (siehe Tabelle 3-5) angenommen. Nach epidemiologischer Berichterstattung tritt das Prostatakarzinom hauptsächlich bei Männern höheren Alters auf, sodass eine Einschränkung dieser Zahlen auf erwachsene Patienten nicht notwendig ist (siehe Abbildung 3-2).

Schritt 2a: Anteil der Patienten mit einem (lokal) fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Die Kennzahlauswertung der deutschen Krebsgesellschaft beinhaltet die Kennzahlen von ca. 90 % der zertifizierten Prostatakrebszentren in Deutschland [84]. Im Jahresbericht 2022 (Analysejahr 2020) werden Angaben zum Tumorstadium und zur Behandlung der neudiagnostizierten Prostatakarzinome gemacht, sodass basierend auf diesen Zahlen die Größe der Teilpopulation a) hergeleitet werden kann. Laut der Kennzahlauswertung sind 5,05 % der Primärfälle dem lokal fortgeschrittenen und 2,13 % dem fortgeschrittenen Stadium zuzuordnen [84]. Es ist davon auszugehen, dass (lokal) fortgeschrittene Prostatakarzinome bei der Diagnose hormonsensitiv sind und sich eine Kastrationsresistenz erst über einen längeren Zeitraum entwickelt. Somit kann der Anteil der Patienten mit einem fHSPC an den neudiagnostizierten Fällen von 64.026 mit 7,18 % beziffert werden, sodass von 4.597 Patienten mit einem neudiagnostizierten fHSPC ausgegangen wird.

Schritt 3a: Anteil der Patienten mit einer lokalen Therapie

Da die Teilpopulation a) nur Patienten beinhaltet, die für eine lokale Therapie infrage kommen, wird der Anteil an Patienten mit einer lokalen Therapie an allen Patienten mit neudiagnostiziertem fHSPC bestimmt. Die Kennzahlauswertung der deutschen Krebsgesellschaft enthält Informationen darüber, wie die Patienten mit den verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms behandelt wurden: 1.377 der Patienten mit lokal fortgeschrittenen und 516 der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom und somit insgesamt 1.893 Patienten mit fHSPC wurden mit einer lokalen Therapie behandelt [84]. Bei einer Anzahl von 2.178 Primärfällen mit lokal fortgeschrittenem oder fortgeschrittenem Prostatakarzinom ergibt sich ein Anteil von 86,91 % an Patienten mit einem neudiagnostiziertem fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen. Somit beträgt die Anzahl an Patienten mit einem neudiagnostizierten fHSPC, die lokal behandelt werden, 3.996.

Schritt 4a: Anteil der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung

Im Jahr 2021 waren 35.316.380 Männer in der GKV versichert [85]. Unter Berücksichtigung der Hochrechnungen des Statistischen Bundesamts zum Bevölkerungsstand der Bundesrepublik Deutschland (41.066.785 Männer; Stand 31.12.2021) [86] bedeutet dies einen Anteil von 86,00 % an männlichen Patienten in der GKV, sodass die Teilpopulation a) insgesamt 3.437 Patienten umfasst.

Die einzelnen Berechnungsschritte sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Berechnung der Anzahl der Patienten der Teilpopulation c)***Schritt 1c: 1-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland***

Die Teilpopulation c) beinhaltet Patienten mit fhSPC und einem PSA- oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie [83]. Anhand der vom G-BA festgelegten zVT für diese Teilpopulation inkl. Salvageprostatektomie und Salvagestrahlentherapie wird ersichtlich, dass die Patienten der Teilpopulation c) dadurch gekennzeichnet sind, dass sie für eine sekundäre lokale Intervention geeignet sind. Davon ist allerdings nur bei einer Diagnose des Rezidivs und nicht bei einem weiteren Fortschreiten auszugehen, sodass zur Berechnung der Patientenzahl die 1-Jahres-Prävalenz zurate gezogen wird. Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, wird von einer 1-Jahres-Prävalenz von 61.961 ausgegangen (siehe Tabelle 3-5). Nach epidemiologischer Berichterstattung tritt das Prostatakarzinom hauptsächlich bei Männern höheren Alters auf, sodass eine Einschränkung dieser Zahlen auf erwachsene Patienten nicht notwendig ist (siehe Abbildung 3-2).

Schritt 2c: Anteil der Patienten mit neudiagnostiziertem Rezidiv

Mit dem Kennzahlenbericht der Deutschen Krebsgesellschaft liegen aktuelle Zahlen bezüglich der Anzahl von Patienten mit einem neudiagnostizierten Prostatakarzinom-Rezidiv in Deutschland vor: 3.207 Patienten und somit 10,57 % der Primärfälle (30.336) erhielten im Jahr 2020 die Neudiagnose Rezidiv [84]. Es ist davon auszugehen, dass nur Patienten mit einem neudiagnostizierten Rezidiv für eine Salvagetherapie geeignet sind und somit der Teilpopulation c) zugeordnet werden können. Somit kann der Anteil von 10,57 % für die Herleitung der Patienten mit einem Rezidiv von der 1-Jahresprävalenz verwendet werden, was einer Patientenanzahl von 6.550 entspricht.

Schritt 3c: Anteil des hormonsensitiven Rezidivs

Da Patienten mit einem Rezidiv bereits seit einigen Monaten oder Jahren an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, ist davon auszugehen, dass bei einigen Patienten das Prostatakarzinom eine Kastrationsresistenz entwickelt hat und somit nicht mehr hormonsensitiv ist. Ein systematisches Review ermittelte insgesamt 12 wissenschaftliche Artikel zur Epidemiologie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms [87]. In der zusammenfassenden Bewertung wurde die Wahrscheinlichkeit, dass ein Prostatakarzinom innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose eine Kastrationsresistenz entwickelt, mit 10–20 % angegeben [87]. Im Umkehrschluss ist zu erwarten, dass das Prostatakarzinom bei 80–90 % der Patienten während der ersten 5 Jahre nach Diagnose hormonsensitiv bleibt. Diese Annahme wird auf Patienten mit einem Rezidiv trotz

Unsicherheiten übertragen. Somit ergibt sich eine Anzahl von Patienten mit einem hormonsensitiven Rezidiv mit 5.240 als untere Grenze und 5.895 als obere Grenze.

Schritt 4c: Anteil der Patienten mit einer lokalen Therapie

Patienten der Teilpopulation c) müssen für eine Salvageprostatektomie oder Salvagestrahlentherapie geeignet sein, da sie nach Festlegung des G-BA ansonsten der Teilpopulation b) zuzuordnen sind [83]. Aufgrund dessen werden für die Berechnung der Anzahl an Patienten in der Teilpopulation c) nur Patienten mit neudiagnostiziertem, hormonsensitivem Rezidiv berücksichtigt, die lokal therapiert werden. Die Kennzahlauswertung des Deutschen Krebsgesellschaft führt auf, dass von den 3.207 Patienten mit der Neudiagnose Rezidiv 3,43 % eine radikale Prostatektomie, 0,62 % eine radikale Zystoprostatektomie, 42,63 % eine perkutane Strahlentherapie, 0,71 % eine Brachytherapie und 0,84 % eine andere lokale Therapie erhalten haben [84]. Somit wurden 48,23 % der Patienten mit einem neudiagnostizierten Rezidiv lokal therapiert, sodass von 2.528.844 lokal therapierten Patienten mit einem hormonsensitiven Rezidiv ausgegangen werden kann.

Schritt 5c: Anteil der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung

Im Jahr 2021 waren 35.316.380 Männer in einer GKV versichert [85]. Unter Berücksichtigung der Hochrechnungen des Statistischen Bundesamts zum Bevölkerungsstand der Bundesrepublik Deutschland (41.066.785 Männer; Stand 31.12.2021) [86] bedeutet dies einen Anteil von 86,00 % an männlichen Patienten in der GKV. Somit umfasst die Teilpopulation c) 2.175–2.446 Patienten.

Die einzelnen Berechnungsschritte sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Berechnung der Anzahl der Patienten der Teilpopulation b)

Schritt 1b: 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland

Als Grundlage für die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Teilpopulation b) wurde die 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms als relevante Zielgröße gewählt. Die Teilpopulation zeichnet sich neben einem (lokal) fortgeschrittenen Stadium dadurch aus, dass die dazugehörigen Patienten nicht für eine lokale Therapie geeignet sind [83]. Eine systemische Therapie kann bereits zum Zeitpunkt der Diagnose als auch erst viele Jahre später aufgrund der Krankheitsprogression angeraten sein. Somit ist die Inzidenz als Bezugsgröße nicht angeraten. Zudem wird im (lokal) fortgeschrittenen Stadium eine ADT in der Regel als Dauertherapie über viele Monate bis Jahre durchgeführt. So wird nach aktueller S3-Leitlinie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine Behandlungsdauer der ADT von 2 bis 3 Jahren empfohlen [12]. Zudem kann sich im Laufe der Behandlung das Stadium des Prostatakarzinoms theoretisch jederzeit ändern (z. B. klinischer oder biochemischer Progress, Kapseldurchbruch, Diagnose von Metastasen oder Entwicklung einer Kastrationsresistenz), sodass die laufende Therapie entsprechend angepasst werden muss. Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, wird von einer aktuellen 5-Jahres-Prävalenz von 280.624 Patienten mit Prostatakarzinom in Deutschland ausgegangen (siehe Tabelle 3-5). Nach epidemiologischer Berichterstattung tritt das Prostatakarzinom hauptsächlich bei Männern höheren Alters auf, sodass eine

Einschränkung dieser Zahlen auf erwachsene Patienten nicht notwendig ist (siehe Abbildung 3-2).

Schritt 2b: Anteil der Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom, die für eine Androgendeprivationstherapie indiziert sind

Da die Teilpopulation b) dadurch charakterisiert ist, dass für die Patienten eine Androgendeprivation als Monotherapie als Behandlung angeraten ist, wird eine Eingrenzung der Zielpopulation auf Grundlage der mit einer ADT behandelten Patienten als valide angesehen. Da kein öffentliches, überregionales Register existiert, das den Behandlungsstatus von Patienten mit Prostatakarzinom dokumentiert, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt (siehe Abschnitt 3.2.6).

In seinem Dossier für das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Apalutamid (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, hohes Metastasenrisiko) leitet der pharmazeutische Unternehmer anhand des UroCloud-Registers den Anteil an Patienten mit Prostatakarzinom her, die eine ADT erhalten [88]. Das UroCloud-Register ist ein deutschlandweites Register, das Daten von ca. 20.000 Patienten mit urologischen Erkrankungen aus 40 Kliniken enthält und von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. unterstützt wird. Basierend auf der Registerabfrage lag der Anteil der Patienten im Register, die eine ADT erhalten, im Verhältnis zu allen Patienten mit Prostatakarzinom (1-Jahres-Inzidenzen) zwischen den Jahren 2010 und 2017 im Durchschnitt bei 10,06 % [88].

In einer retrospektiven epidemiologischen Studie wurde anhand von Krankenkassendaten der Anteil an Patienten in Deutschland untersucht, die zwischen 2010 und 2015 an einem Prostatakarzinom erkrankt waren und mit GnRH-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten behandelt wurden [89]. Die verwendete Datenbank umfasst rund 75 deutsche Krankenkassen, hauptsächlich Betriebskrankenkassen (BKK) und Innungskrankenkassen (IKK), und enthält anonymisierte Daten von mehr als 6 Millionen Versicherten. Für die Analyse wurde eine pseudonymisierte Stichprobe verwendet, die mehr als 2 Millionen Männer umfasst, die zwischen 2010 und 2015 mindestens einen Tag in der GKV versichert waren. Insgesamt wurde bei 56.504 Versicherten aus der Stichprobe zwischen den Jahren 2010 und 2015 ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Von diesen wurden 10.014 Versicherte (17,72 %) im gleichen Zeitraum mit GnRH-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten behandelt [89]. Der Anteil an Patienten mit Prostatakarzinom in der verwendeten Datenbank übersteigt den Anteil an Patienten in der deutschen Bevölkerung laut Hochrechnungen des RKI um ungefähr das Vierfache. Somit ist zu erwarten, dass die Studie den Anteil an deutschen Patienten mit Prostatakarzinom überschätzt, die mit einer ADT behandelt wurden. Die Berechnungen der auf deutschen Versorgungsdaten basierenden Studie decken sich jedoch weitestgehend mit den Ergebnissen einer epidemiologischen Studie, die auf US-amerikanischen Versorgungsdaten basiert. Anhand einer Abfrage der Optum-Datenbank für elektronische Gesundheitsakten und -leistungen wurden dabei insgesamt 84.479 Patienten ermittelt, die zwischen 2007 und 2017 an einem Prostatakarzinom erkrankten. Von diesen erhielten 15.431 Patienten (18,27 %) im gleichen Zeitraum eine chirurgische und / oder medizinische Kastration [90].

Basierend auf vorliegenden Quellen für Deutschland wird der Anteil an Patienten mit Prostatakarzinom, die mit einer ADT behandelt werden, auf eine Spanne zwischen 10,06 % und 17,72 % geschätzt. Die obere Grenze ist jedoch eher als Überschätzung anzusehen. Somit ergibt sich eine Anzahl von 28.231–49.727 Patienten mit einem Prostatakarzinom, die mit einer ADT behandelt werden.

Schritt 3b: Anteil des hormonsensitiven Prostatakarzinoms

Der Anteil von Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom wird anhand der Häufigkeit des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms eingegrenzt. Ein systematisches Review ermittelte insgesamt 12 wissenschaftliche Artikel zur Epidemiologie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms [87]. In der zusammenfassenden Bewertung wurde die Wahrscheinlichkeit, dass ein Prostatakarzinom innerhalb von 5 Jahren nach Erstdiagnose eine Kastrationsresistenz entwickelt, mit 10–20 % angegeben [87]. Im Umkehrschluss ist zu erwarten, dass das Prostatakarzinom bei 80–90 % der Patienten während der ersten 5 Jahre nach Diagnose hormonsensitiv bleibt. Es liegt hierbei die Annahme zugrunde, dass jedes Prostatakarzinom bei Erstdiagnose zunächst hormonsensitiv ist und erst im Laufe der Behandlung eine Kastrationsresistenz entwickelt. Der Anteil an deutschen Patienten mit einem für 5 Jahre hormonsensitiv bleibendem Prostatakarzinom wird auf eine Spanne von minimal 80 % bis maximal 90 % geschätzt, sodass 22.585–44.755 Patienten an einem hormonsensitiven Prostatakarzinom leiden, das mit einer ADT behandelt wird.

Schritt 4b: Anteil der Patienten in der Gesetzlichen Krankenversicherung

Im Jahr 2021 waren 35.316.380 Männer in einer GKV versichert [85]. Unter Berücksichtigung der Hochrechnungen des Statistischen Bundesamts zum Bevölkerungsstand der Bundesrepublik Deutschland (41.066.785 Männer; Stand 31.12.2021) [86] bedeutet dies einen Anteil von 86,00 % an männlichen Patienten in der GKV, sodass 19.424–38.490 Patienten mit einem hormonsensitiven Prostatakarzinom, die mit einer ADT behandelt werden, in der GKV versichert sind.

Schritt 5b: Differenzierung von Teilpopulation b) und d)

Anhand der beschriebenen Schritte 1b bis 4b konnten alle Patienten mit einem hormonsensitiven Prostatakarzinom definiert werden, die mit einer ADT behandelt werden. Allerdings differenziert dieser Ansatz nicht zwischen Patienten mit einem (lokal) fortgeschrittenen und einem metastasiertem Prostatakarzinom, das hormonsensitiv ist. Da auch die Behandlung der Patienten mit mHSPC überwiegend eine ADT beinhaltet (entweder als Monotherapie oder in Kombination beispielsweise mit Enzalutamid), muss die Anzahl der Patienten in Teilpopulation d) von der durch die Schritte 1b bis 4b hergeleiteten Zielpopulation abgezogen werden, um die Größe von Teilpopulation b) zu erhalten. Daraus ergibt sich eine Patientenanzahl in der Teilpopulation b) von 12.967–29.409.

Die einzelnen Berechnungsschritte sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Berechnung der Anzahl der Patienten der Teilpopulation d)***Schritt 1d: Kenngröße aus der Nutzenbewertung zu Apalutamid***

Mit Verfahren zu Apalutamid, Abirateronacetat und Enzalutamid liegen bereits Bewertungen des G-BA zu Wirkstoffen vor, die als Kombinationstherapie zur Behandlung des mHSPC eingesetzt werden. Im Nutzenbewertungsverfahren von Apalutamid zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC wurde eine Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von 2.586–3.637 hergeleitet [91], der der G-BA in seinem Beschluss vom 20.08.2020 folgte [92]. Die Zielpopulation dieses Verfahrens ist gleichzusetzen mit der Teilpopulation d), sodass von einer Spanne von 2.586–3.637 GKV-Versicherten mit mHSPC auf Grundlage der Inzidenz auszugehen ist.

Schritt 2d: Anzahl der Patienten bezogen auf die 5-Jahres-Prävalenz

In seinem Beschluss zu Apalutamid merkt der G-BA eine Unterschätzung der Patientenzahl an, da die Herleitung beispielsweise auf Basis der Inzidenz erfolgt und somit Progressionsereignisse nicht vollständig berücksichtigt werden [92]. Aus diesem Grund und in Hinblick auf ein einheitliches Vorgehen bei der Berechnung der Patientenzahl in der Teilpopulation b) werden die Zahlen aus Schritt 1d auf die 5-Jahres-Prävalenz hochgerechnet. Für das Verhältnis von 5-Jahres-Prävalenz zu Inzidenz wurde die angenommene 5-Jahresprävalenz (280.624 Patienten) durch die berücksichtigte Inzidenz (64.026 Patienten) (siehe Tabelle 3-5) geteilt, was ein Verhältnis von 4,38 ergibt. Somit wird die Zielpopulation von Apalutamid aus Schritt 1d mit 4,38 multipliziert, um eine Größenordnung für die Patienten mit einem mHSPC bezogen auf die 5-Jahres-Prävalenz zu erhalten. Diese beträgt 11.327–15.930 Patienten.

Schritt 3d: Berücksichtigung der 5-Jahres-Überlebensrate

Im Gegensatz zu Patienten mit einem (lokal) fortgeschrittenen Prostatakarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von nahezu 100 % überleben nur 57 % der Patienten mit einem mHSPC die nächsten 5 Jahre [7], sodass bei der Herleitung der Patientenzahlen der Teilpopulation d) diese 5-Jahres-Überlebensrate berücksichtigt werden muss und sich eine Anzahl von 6.457–9.081 Patienten für die Teilpopulation d) ergibt.

Schritt 4d: Differenzierung der Teilpopulationen d1) und d2)

Die Schritte 1d bis 3d ergeben die Spanne der GKV-Versicherten in der Teilpopulation d). Allerdings differenziert der G-BA bei der zVT für die Teilpopulation d) nach dem allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten mit mHSPC und unterteilt die Teilpopulation d) in die Populationen d1) und d2) [83]. Während die Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC und einem guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Status 0 oder 1) beinhaltet, wird die Teilpopulation d2) durch Patienten mit mHSPC und schlechtem Allgemeinzustand (ECOG-Status ≥ 2) definiert. Es konnten 2 Studien identifiziert werden, die für die Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom den ECOG-Status erfasst haben. Bei der retrospektiven Studie von Tan et al. wurde der Allgemeinzustand bei 685 Patienten mit de novo metastasiertem und somit aller Wahrscheinlichkeit nach hormonsensitiven Prostatakarzinom erhoben [93]. Einen ECOG-Status von 0–1 und somit einen guten Allgemeinzustand wiesen

88 % der Patienten auf. Dieser Wert ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet, da Patienten, deren Prostatakarzinom nach einer kurativen, lokalen Behandlung Metastasen ausbildete, ausgeschlossen wurden. Die zweite Studie beschreibt den Allgemeinzustand von 1.038 Patienten mit einem mHSPC zu Beginn des 5-jährigen Beobachtungszeitraums und kann somit ohne Unsicherheiten auf die Teilpopulation d) angewandt werden. In dieser Studienkohorte wiesen 92,7 % einen ECOG-Status von 0 oder 1 und 7,3 % einen ECOG-Status von ≥ 2 auf [94]. Da bei der Berechnung der Teilpopulation d) durch die Bildung einer Spanne von 6.457 Patienten als untere Grenze und 9.081 Patienten als obere Grenze mögliche Unsicherheiten bereits berücksichtigt wurden, wird für die Unterteilung in die Teilpopulationen d1) und d2) der Mittelwert zu den Angaben des Allgemeinzustands bei Patienten mit mHSPC verwendet: 90,35 % der Patienten von Schritt 3d sind somit der Teilpopulation d1) (5.834–8.205 Patienten) und 9,65 % (623–876 Patienten) der Teilpopulation d2) zuzuordnen.

Die einzelnen Berechnungsschritte sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst.

Schrittweise Berechnung der Zielpopulation von Relugolix

In Tabelle 3-7 erfolgt die schrittweise Berechnung der Zielpopulation von Relugolix anhand der oben hergeleiteten Anzahlen und Anteile für jede der 5 Teilpopulationen.

Tabelle 3-7: Schrittweise Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Schritt	Population	Untere Grenze		Obere Grenze	
		Anteil	Patienten-zahl	Anteil	Patienten-zahl
Teilpopulation a) – Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen					
1a	Patienten mit Prostatakarzinom (Inzidenz) (siehe Tabelle 3-5)	-	64.026	-	64.026
2a	Patienten aus Schritt 1a mit neudiagnostiziertem (lokal) fortgeschrittenem Prostatakarzinom (siehe Seite 36)	7,18 %	4.597	7,18 %	4.597
3a	Patienten aus Schritt 2a, die lokal therapiert werden (siehe Seite 36)	86,91 %	3.996	86,91 %	3.996
4a	Patienten aus Schritt 3a, die in der GKV sind ¹	86,00 %	3.437	86,00 %	3.437
Teilpopulation c) – Patienten mit fHSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie					
1c	Patienten mit Prostatakarzinom (1-Jahres-Prävalenz) (siehe Tabelle 3-5)	-	61.961	-	61.961
2c	Patienten aus Schritt 1c mit Rezidiv (siehe Seite 37)	10,57 %	6.550	10,57 %	6.550
3c	Patienten aus Schritt 2c, die hormonsensitiv sind / bleiben [87]	80 %	5.240	90 %	5.895

Schritt	Population	Untere Grenze		Obere Grenze	
		Anteil	Patienten- zahl	Anteil	Patienten- zahl
4c	Patienten aus Schritt 3c, die lokal therapiert werden (siehe Seite 37)	48,23 %	2.528	48,23 %	2.844
5c	Patienten aus Schritt 4c, die in der GKV sind ¹	86,00 %	2.175	86,00 %	2.446
Teilpopulation b) – Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen					
1b	Patienten mit Prostatakarzinom (5-Jahres-Prävalenz) (siehe Tabelle 3-5)	-	280.624	-	280.624
2b	Patienten aus Schritt 1b, die mit einer ADT behandelt werden	10,06 % [88]	28.231	17,72 % [89]	49.727
3b	Patienten aus Schritt 2b, die hormonsensitiv sind / bleiben [87]	80 %	22.585	90 %	44.755
4b	Patienten aus Schritt 3b, die in der GKV sind ¹	86,00 %	19.424	86,00 %	38.490
5b	Anteil der GKV-Patienten mit einer ADT-Behandlung ohne mHSPC	4b abzüglich 3d (Minimum)	12.967	4b abzüglich 3d (Maximum)	29.409
Teilpopulation d) – Patienten mit mHSPC					
1d	Patienten mit mHSPC (Inzidenz) [91]	-	2.586	-	3.637
2d	Hochrechnung der Patienten aus Schritt 1d auf die 5-Jahres-Prävalenz (siehe Seite 41)	438 %	11.327	438 %	15.930
3d	Berücksichtigung der 5-Jahres-Überlebensrate für Schritt 2d [7]	57 %	6.457	57 %	9.081
Unterteilung in Teilpopulation d1) – Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen und d2) – Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen					
4d1	Anteil der Patienten von Schritt 3d mit gutem Allgemeinzustand (siehe Seite 42)	90,35 %	5.834	90,35%	8.205
4d2	Anteil der Patienten von Schritt 3d mit schlechtem Allgemeinzustand (siehe Seite 42)	9,65 %	623	9,65 %	876
¹ Der Anteil der Männer in der GKV an der gesamten männlichen Bevölkerung wurde anhand der Zahlen des Statistischen Bundesamts [86] und des Bundesministeriums für Gesundheit [85] für das Jahr 2021 berechnet. ADT: Androgendeprivationstherapie; fHSPC; fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen					

Aus Tabelle 3-7 ergibt sich, dass die Teilpopulation b) mit 12.967–29.409 Patienten die größte Anzahl an Patienten umfasst. Danach folgt die Teilpopulation d) mit 6.457–9.081 Patienten, wobei anzunehmen ist, dass 5.834–8.205 Patienten einen guten Allgemeinzustand aufweisen und somit der Teilpopulation d1) zugerechnet werden können. Die Teilpopulationen a) und c)

weisen mit 3.437 bzw. 2.175–2.466 Patienten einen etwas geringeren Anteil an Patienten an der Zielpopulation auf.

Angaben zur Unsicherheit

Die vorangegangenen Berechnungsschritte für die Teilpopulationen basieren auf validen Quellen und Annahmen, weisen jedoch naturgemäß eine gewisse Unsicherheit auf. Eine generelle Unter- oder Überschätzung der Anzahl an Patienten in jeder Teilpopulation ist z. B. aufgrund der fehlenden Daten aktueller Inzidenzen und Prävalenzen möglich. Deutschlandweite Kennzahlen zur Inzidenz und Prävalenz liegen nur bis einschließlich 2018 vor. Durch die Verwendung des Mittelwerts der Jahre 2009 bis 2018 für die Inzidenz und die Prävalenzen werden mögliche Entwicklungen der letzten Jahre nicht abgebildet. Somit ist ungewiss, ob die berücksichtigten Zahlen der heutigen Wirklichkeit entsprechen.

Eine mögliche Unterschätzung der Teilpopulation d1) liegt darin begründet, dass zum einen die für die Teilpopulation d) zugrunde liegenden Zahlen aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Apalutamid unterschätzt sind [92] und zum anderen, dass aufgrund der Kombinationstherapie als Standardtherapie des mHSPC bei gutem Allgemeinzustand der Patienten die 5-Jahresüberlebensrate höher als 57 % ist.

Für die Teilpopulation b) besteht die Möglichkeit einer Überschätzung aufgrund der verwendeten Studie für die obere Grenze der mit einer ADT-behandelten Patienten, da der Anteil an Patienten mit Prostatakarzinom in der verwendeten Datenbank den Anteil an Patienten in der deutschen Bevölkerung laut Hochrechnungen des RKI übersteigt [89]. Somit ist zu erwarten, dass die Studie den Anteil an deutschen Patienten mit Prostatakarzinom überschätzt, die mit einer ADT behandelt wurden.

Die Herleitungen der Patientenzahlen für die Teilpopulationen a) und c) weisen ebenfalls eine gewisse Unsicherheit, da für die Berechnung des Anteils der jeweiligen Patienten mit einer lokalen Therapie die Kennzahlen der Deutschen Krebsgesellschaft verwendet wurden [84]. Dieser Jahresbericht berücksichtigt allerdings nur zertifizierte Prostatakrebszentren und somit weniger als die Hälfte der deutschlandweiten Primärfälle. Ob diese Zahlen auf den gesamtdeutschen Versorgungskontext übertragen werden können oder ob die Verwendung dieser Quelle die Patientenzahlen unter- oder überschätzt, bleibt ungewiss.

Im Rahmen der Herleitung wurde der bestehenden Unsicherheit, wenn möglich, durch die Angabe von Spannen Rechnung getragen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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 ¹	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Relugolix	Teilpopulation a): Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	Nicht belegt	3.437
	Teilpopulation b): Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	12.967–29.409
	Teilpopulation c): Patienten mit fHSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Nicht belegt	2.175–2.446
	Teilpopulation d): Patienten mit mHSPC	-	6.457–9.081
	Teilpopulation d1): Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Nicht belegt	5.834–8.205
	Teilpopulation d2): Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Nicht belegt	623–876
¹ Auf Grundlage der Festlegung der zVT des G-BA [83] wird die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die 5 Teilpopulationen im Anwendungsgebiet dargestellt. fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen und somit ebenfalls in der Patientengruppe mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen für Relugolix wird in Abschnitt 3.2.3 hergeleitet. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die Teilpopulation b) vor. Die Herleitung des Zusatznutzens ist in Modul 4, Abschnitt 4.4.3 geschildert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Für die Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation sowie für die Bestimmung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung wurden verschiedene Quellen des RKI, der Deutschen Krebsgesellschaft, die deutsche S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom und relevante Primär- und Sekundärliteratur herangezogen.

Die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung basiert auf dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ des RKI und auf ergänzenden Online-Datenbankabfragen beim Zentrum für Krebsregisterdaten des RKI.

Leitlinien, Fachbücher, Beschlüsse des G-BA und Online-Informationendienste dienten als relevante Quellen bzw. wurden zur Identifizierung weiterer Quellen verwendet, um die Anzahl an Patienten in der Zielpopulation herzuleiten. Außerdem wurde eine orientierende Literaturrecherche in PubMed mit folgenden Kombinationen an Suchbegriffen und den jeweiligen Synonymen durchgeführt: A: „prostate cancer“ AND staging AND prevalence; B „prostate cancer“ AND „castration resistant“ AND prevalence; C: „prostate cancer“ AND „androgen deprivation“ AND prevalence.

Der Anteil an Patienten in der GKV für das Jahr 2021 wurde anhand der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung und der vom Bundesgesundheitsministerium veröffentlichten Angaben zu Mitgliedern und Versicherten der GKV berechnet.

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. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ (2003): Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*; 21(2):383-91.
2. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MLA, Scardino PT, Flanigan RC, et al. (1994): Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. *Journal of Urology*; 151(5):1283-90.
3. David M, Leslie S (2022): Prostate Specific Antigen. StatPearls Publishing; Stand: 06.04.2022). [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557495/>.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018): Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*; 68(6):394-424.
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. (2018): Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*; 103:356-87.
6. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M (2001): Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin*; 51(1):15-36.
7. RKI (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. [Zugriff: 16.01.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?_blob=publicationFile.
8. Deutsche Krebshilfe (2022): Prostatakrebs (Prostatakarzinom). [Zugriff: 02.06.2022]. URL: <https://www.krebshilfe.de/informieren/ueber-krebs/krebsarten/prostatakrebs>.
9. Kinnaird W, Konteti VKS, Mitra A, Davda R, Payne H (2021): Sexual dysfunction in men with advanced prostate cancer. *Trends in Urology & Men's Health*; 12(3):7-12.
10. Buhmeida A, Pyrhonen S, Laato M, Collan Y (2006): Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol*; 1:4.
11. Litwin MS, Tan HJ (2017): The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer: A Review. *JAMA*; 317(24):2532-42.
12. "Leitlinienprogramm Onkologie" der DKG e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe "und der AWMF e. V. (2021): S3-Leitlinie Prostatakarzinom – Version 6.2 – Oktober 2021. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.
13. Leitzmann MF, Rohrmann S (2012): Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol*; 4:1-11.
14. Kimura T, Egawa S (2018): Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol*; 25(6):524-31.
15. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A (2021): Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*; 71(1):7-33.
16. Johns LE, Houlston RS (2003): A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*; 91(9):789-94.

17. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H (2003): Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*; 97(8):1894-903.
18. Kimura T (2012): East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer*; 31(9):421-9.
19. Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, Bray F, Jemal A (2020): Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*; 77(1):38-52.
20. Gunderson K, Wang CY, Wang R (2011): Global prostate cancer incidence and the migration, settlement, and admixture history of the Northern Europeans. *Cancer Epidemiol*; 35(4):320-7.
21. "Leitlinienprogramm Onkologie" der AWMF e. V. und der DKG e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (2015): Früherkennung von Prostatakrebs - Information für Männer. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Patientenleitlinien/Fruherkennung-von-Prostatakrebs_Gesundheitsleitlinie_DeutscheKrebshilfe.pdf.
22. "Leitlinienprogramm Onkologie" der AWMF e. V. und der DKG e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (2018): Prostatakrebs II - Lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom. [Zugriff: 03.08.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Prostatakrebs_2-1840011.pdf.
23. Adhyam M, Gupta AK (2012): A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol*; 3(2):120-9.
24. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al. (2018): Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*; 362:k3519.
25. Humphrey PA (2004): Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol*; 17(3):292-306.
26. Heuveling J (2021): Klassifikation des Krankheitsstadiums. [Zugriff: 07.06.2022]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/klassifikation-des-krankheitsstadiums.html>.
27. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. (1998): Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*; 280(11):969-74.
28. American Cancer Society (2019): Prostate Cancer Early Detection, Diagnosis, and Staging. [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8795.00.pdf>.
29. Accord Healthcare S.L.U. (2022): Orgovyx: EPAR - Product Information. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_de.pdf.
30. Knipper S, Ott S, Schlemmer HP, Grimm MO, Graefen M, Wiegel T (2021): Options for Curative Treatment of Localized Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int*; 118(Forthcoming):228-36.
31. Gasser TC, Sulser T, Fichtner J, Stief C, Thüroff JW (2004): Radikale Prostatektomie - Welcher Zugang für welchen Patienten? *Deutsches Ärzteblatt*; 101(28-29):A2055-7.

32. Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, et al. (2010): Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*; 57(5):754-61.
33. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. (2005): Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*; 294(4):433-9.
34. Tourinho-Barbosa R, Srougi V, Nunes-Silva I, Baghdadi M, Rembeyo G, Eiffel SS, et al. (2018): Biochemical recurrence after radical prostatectomy: what does it mean? *Int Braz J Urol*; 44(1):14-21.
35. Gauter-Fleckenstein B, Polednik M, Wenz F (2017): Prostatakarzinom: Strahlentherapie als kurative Option. *Deutsches Ärzteblatt Online*; 114(24):8.
36. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL (2005): Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Jama*; 294(2):238-44.
37. Aversa A, Duca Y, Condorelli RA, Calogero AE, La Vignera S (2019): Androgen Deficiency and Phosphodiesterase Type 5 Expression Changes in Aging Male: Therapeutic Implications. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 10:225.
38. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, et al. (2015): Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *European urology*; 67(5):825-36.
39. Tomada I, Tomada N, Almeida H, Neves D (2013): Androgen depletion in humans leads to cavernous tissue reorganization and upregulation of Sirt1–eNOS axis. *Age*; 35(1):35-47.
40. Thompson IM (2001): Flare Associated with LHRH-Agonist Therapy. *Rev Urol*; 3(Suppl 3):S10-4.
41. Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR (1990): Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol*; 144(6):1479-80.
42. Hupe MC, Hammerer P, Ketz M, Kossack N, Colling C, Merseburger AS (2020): [Retrospective SHI (Statutory Health Insurances) real-world study on initial GnRH antagonist and agonist therapy for advanced prostate cancer: prescription patterns and hospital costs in Germany]. (Retrospektive GKV-Versorgungsforschungsstudie über GnRH-Antagonisten/-Agonisten zur initialen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms - Verordnungsmuster und Krankenhauskosten in Deutschland.). *Aktuelle Urol*; 51(3):275-84.
43. Tarlatzis BC, Kolibianakis EM (2007): GnRH agonists vs antagonists. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 21(1):57-65.
44. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. (2014): Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; (6):CD009266.
45. Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M (2014): Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *European urology*; 65(4):704-9.
46. Rohde V, Grabein K, Hessel F, Siebert U, Wasem J. Orchiektomie versus medikamentöse Therapie mit LH-RH-Analoga zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. 2006.

47. Sanofi Mature IP (1995): TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 25.01.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
48. Astellas Pharma Europe B. V. (2013): Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
49. Janssen-Cilag International NV (2019): Erleada® 60 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (2021): Abirateron medac 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juni 2021 [Zugriff: 14.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Bubley GJ (2001): Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*; 58(Suppl 2A):5-9.
52. Mahler C (1993): Is disease flare a problem? *Cancer*; 72(S12):3799-802.
53. Oh WK, Landrum MB, Lamont EB, McNeil BJ, Keating NL (2010): Does oral antiandrogen use before luteinizing hormone-releasing hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer prevent clinical consequences of a testosterone flare? *Urology*; 75(3):642-7.
54. ratiopharm GmbH (2018): Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [Zugriff: <https://www.fachinfo.de>]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
55. Dinh KT, Reznor G, Muralidhar V, Martin NE, Orio PF, Trinh Q-D, et al. (2017): The association of androgen deprivation therapy and anxiety among 78,000 patients with localized prostate cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*; 35(6_suppl):19.
56. Meijers WC, Jahangir E (2019): Androgen Deprivation Therapy and Cardiovascular Disease. *American College of Cardiology*. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2019/07/25/08/34/androgen-deprivation-therapy-and-cvd>.
57. Nead KT, Sinha S, Yang DD, Nguyen PL (2017): Association of androgen deprivation therapy and depression in the treatment of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*; 35(11):664 e1- e9.
58. Nascimento B, Miranda EP, Jenkins LC, Benfante N, Schofield EA, Mulhall JP (2019): Testosterone Recovery Profiles After Cessation of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Sex Med*; 16(6):872-9.
59. Bong GW, Clarke HS, Jr., Hancock WC, Keane TE (2008): Serum testosterone recovery after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist in patients with prostate cancer. *Urology*; 71(6):1177-80.
60. Kaku H, Saika T, Tsushima T, Ebara S, Senoh T, Yamato T, et al. (2006): Time course of serum testosterone and luteinizing hormone levels after cessation of long-term luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. *Prostate*; 66(4):439-44.
61. Murthy V, Norman AR, Shahidi M, Parker CC, Horwich A, Huddart RA, et al. (2006): Recovery of serum testosterone after neoadjuvant androgen deprivation therapy and radical radiotherapy in localized prostate cancer. *BJU Int*; 97(3):476-9.
62. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, Smith MR (2010): Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*; 102(1):39-46.

63. Margel D, Peer A, Ber Y, Shavit-Grievink L, Tabachnik T, Sela S, et al. (2019): Cardiovascular Morbidity in a Randomized Trial Comparing GnRH Agonist and GnRH Antagonist among Patients with Advanced Prostate Cancer and Preexisting Cardiovascular Disease. *J Urol*; 202(6):1199-208.
64. Saigal CS, Gore JL, Krupski TL, Hanley J, Schonlau M, Litwin MS, et al. (2007): Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*; 110(7):1493-500.
65. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, Grady J, Olesen TK, Nilsson J (2014): Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol*; 65(3):565-73.
66. Crawford ED, Schally AV, Pinthus JH, Block NL, Rick FG, Garnick MB, et al. (2017): The potential role of follicle-stimulating hormone in the cardiovascular, metabolic, skeletal, and cognitive effects associated with androgen deprivation therapy. *Urol Oncol*; 35(5):183-91.
67. Ording AG, Horvath-Puho E, Lash TL, Ehrenstein V, Borre M, Vyberg M, et al. (2016): Does comorbidity interact with prostate cancer to increase mortality? A Danish cohort study of 45 326 prostate cancer patients diagnosed during 1995-2011. *Acta Oncol*; 55(5):611-8.
68. Ye Y, Zheng Y, Miao Q, Ruan H, Zhang X (2022): Causes of Death Among Prostate Cancer Patients Aged 40 Years and Older in the United States. *Front Oncol*; 12:914875.
69. Otto SJ, Schroder FH, de Koning HJ (2006): Risk of cardiovascular mortality in prostate cancer patients in the Rotterdam randomized screening trial. *J Clin Oncol*; 24(25):4184-9.
70. Ferring Pharmaceuticals A/S (2009): FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
71. Doehn C, Sommerauer M, Jocham D (2009): Degarelix and its therapeutic potential in the treatment of prostate cancer. *Clin Interv Aging*; 4:215-23.
72. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E, Gentilucci A, Maggi M, et al. (2016): A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*; 95(27):e3845.
73. Saad F, Shore ND (2021): Relugolix: a novel androgen deprivation therapy for management of patients with advanced prostate cancer. *Ther Adv Med Oncol*; 13:1-12.
74. Myovant Sciences GmbH (2020): CLINICAL STUDY REPORT (primary analysis), MVT-601-3201. HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer
75. Dearnaley DP, Saltzstein DR, Sylvester JE, Karsh L, Mehlhaff BA, Pieczonka C, et al. (2020): The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: A Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial. *Eur Urol*; 78(2):184-92.
76. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2019): Bevölkerung im Wandel - Annahmen und Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. [Zugriff: 03.06.2022]. URL:

- <https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressekonferenzen/2019/Bevoelkerung/pressebrosc huere-bevoelkerung.pdf>.
77. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2021): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001): Inzidenz unter Verwendung folgender Filter: Altersgruppen (0–85+), Diagnose (Prostata (C61)), Geschlecht (männlich) und Jahre (1999–2018). [Zugriff: 03.06.2022]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
 78. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. RKI.
 79. IQWiG (2020): Der PSA-Test zur Früherkennung von Prostatakrebs. [Zugriff: 28.07.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/der-psa-test-zur-frueherkennung-von-prostatakrebs.html>.
 80. Thomas S, Eikermann M, Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS) (2017): Evidenz Ausführlich - PSA-Test zur Früherkennung von Prostata-Krebs (IGeL Monitor). [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.igel-monitor.de/fileadmin/user_upload/PSA-Test_Evidenz_ausfuehrlich.pdf.
 81. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2021): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001): 1-, 5- und 10-Jahres-Prävalenz unter Verwendung folgender Filter: Altersgruppen (0–75+), Diagnose (Prostata (C61)), Geschlecht (männlich), Jahre (2004–2018), Intervall-Länge in Jahren (1, 5, 10). [Zugriff: 03.06.2022]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
 82. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (2021): Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001): 5-Jahres-Prävalenz nach Altersgruppe unter Verwendung folgender Filter: Altersgruppen (0–75+), Diagnose (Prostata (C61)), Geschlecht (männlich), Jahre (2004–2018), Intervall-Länge in Jahren (5). [Zugriff: 03.06.2022]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
 83. G-BA (2022): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2022-B-024.
 84. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Zertifizierungskommission Prostatakrebszentren (2022): Kennzahlauswertung 2022- Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren. [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/qualitaetsindikatoren_prostatakrebs_2022-A1_220609.pdf&cid=104292.
 85. Bundesministerium für Gesundheit (2022): Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) - Jahresdurchschnitt 2021. [Zugriff: 08.06.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/jahresdurchschnitt_2021_bf.pdf.
 86. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2022): Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021. [Zugriff: 25.07.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

- Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html.
87. Kirby M, Hirst C, Crawford ED (2011): Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*; 65(11):1180-92.
 88. Janssen-Cilag GmbH (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A: Erleada zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437). [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2907/2018-01-18%20Modul3%20Apalutamid.pdf>.
 89. Hupe MC, Hammerer P, Ketz M, Kossack N, Colling C, Merseburger AS (2018): Retrospective Analysis of Patients With Prostate Cancer Initiating GnRH Agonists/Antagonists Therapy Using a German Claims Database: Epidemiological and Patient Outcomes. *Front Oncol*; 8:543.
 90. Saad F, Mehra M, Small EJ, Lawson J, Dasgupta A, Hadaschik BA, et al. (2018): Pd10-04 a Population-Based Study of the Association of Prostate-Specific Antigen Doubling Time (Psadt) with Metastasis-Free Survival (Mfs) and Overall Survival (Os) in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (Nmcrpc) Patients (Pts). *Journal of Urology*; 199(4S)
 91. Janssen-Cilag GmbH (2020): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3 A: Erleada zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3559/2020-02-24_Modul3A_Apalutamid.pdf.
 92. G-BA (2020): 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 (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). [Zugriff: 26.07.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf.
 93. Tan YG, Pang L, Khalid F, Poon R, Huang HH, Chen K, et al. (2020): Local and systemic morbidities of de novo metastatic prostate cancer in Singapore: insight from 685 consecutive patients from a large prospective Uro-oncology registry. *BMJ Open*; 10(2):e034331.
 94. Uemura H, Ye D, Kanavaras R, Chiong E, Lojanapiwat B, Pu YS, et al. (2020): United in Fight against prostate cancer (UFO) registry: first results from a large, multi-centre, prospective, longitudinal cohort study of advanced prostate cancer in Asia. *BJU Int*; 125(4):541-52.

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 3-9 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 3-9: 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				
Relugolix (Orgovyx®) <i>Filmtabletten</i>	Alle	Kontinuierlich 1× täglich 1 Tablette à 120 mg	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie				
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie	Teilpopulation a) Patienten mit fhSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	Einmalig	1	7,7–8,6 (mittlere Verweildauer)
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid				
Perkutane Strahlentherapie	Teilpopulation a) Patienten mit fhSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	An 5 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von bis zu 9 Wochen	37–45	1
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12	1
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4	1
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4	1
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4	1
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2	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)
Orchiektomie		Einmalig	1	3,8 (mittlere Verweildauer)
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 3 Tabletten à 50 mg	365	1
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur Patienten der klinischen Kategorie cT3)				
Perkutane Strahlentherapie	Teilpopulation a) Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	An 5 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von bis zu 9 Wochen	37–45	1
HDR-Brachytherapie		Einmalig	1	4,8 (mittlere Verweildauer)
Konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid				
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation b) Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12	1
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4	1
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4	1
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4	1
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2	1
Orchiektomie		Einmalig	1	3,8 (mittlere Verweildauer)

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)
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 3 Tabletten à 50 mg	365	1
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Salvageprostatektomie, perkutaner Salvagestrahlentherapie und perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid				
Salvageprostatektomie	Teilpopulation c) Patienten mit fhSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Einmalig	1	8,6 (mittlere Verweildauer)
Perkutane Salvagestrahlentherapie		An 5 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von bis zu 9 Wochen	33–37	1
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12	1
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4	1
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4	1
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4	1
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2	1
Orchiektomie		Einmalig	1	3,8 (mittlere Verweildauer)
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 3 Tabletten à 50 mg	365	1

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)
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid				
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12	1
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4	1
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4	1
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4	1
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2	1
Orchiektomie		Einmalig	1	3,8 (mittlere Verweildauer)
Apalutamid (ERLEADA®) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 4 Tabletten à 60 mg	365	1
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon				
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12	1
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4	1
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4	1

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)
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4	1
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate 22,5 mg	2	1
Orchiektomie		Einmalig	1	3,8 (mittlere Verweildauer)
Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva®) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 2 Tabletten à 500 mg	365	1
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 1 Tablette à 5 mg	365	1
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 1 Tablette à 5 mg	365	1
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon				
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12	1
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4	1
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4	1
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4	1

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)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2	1
Orchiektomie		Einmalig	1	3,8 (mittlere Verweildauer)
Docetaxel (Docetaxel Hikma) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>		Zyklisch alle 3 Wochen 75 mg/m ² für 6 Zyklen	6	1
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		Kontinuierlich täglich 2 Tabletten à 5 mg für 6 Zyklen à 21 Tage	126	1
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		Kontinuierlich täglich 2 Tabletten à 5 mg für 6 Zyklen à 21 Tage	126	1
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid				
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12	1
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4	1
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4	1
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4	1
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2	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)
Orchiektomie		Einmalig	1	3,8 (mittlere Verweildauer)
Enzalutamid (XTANDI®) Filmtabletten		Kontinuierlich 1× täglich 4 Tabletten à 40 mg	365	1
Konventionelle Androgendeprivation				
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation d2) Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12	1
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4	1
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4	1
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4	1
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension		Kontinuierlich alle 6 Monate	2	1
Orchiektomie		Einmalig	1	3,8 (mittlere Verweildauer)
<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>fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; HDR: High-Dose-Rate; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-9 stellt den Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen für das zu bewertende Arzneimittel

Relugolix sowie für die zVT bestehend aus nichtmedikamentösen Therapien und Arzneimitteltherapien dar. Zu den nichtmedikamentösen Therapien zählen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie und die HDR-Brachytherapie sowie die operative Kastration (Orchiektomie) im Rahmen einer konventionellen ADT. Die Arzneimitteltherapien umfassen die medikamentöse Kastration mittels GnRH-Rezeptor-Agonisten oder -Antagonisten, zu welchen die Wirkstoffe Degarelix, Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin gehören, sowie Bicalutamid, Apalutamid, Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon, Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon sowie Enzalutamid.

Bei den Arzneimitteltherapien handelt es sich um kontinuierliche Therapien, die mit Ausnahme von Docetaxel keine zeitlichen Einschränkungen haben. Außer für Docetaxel wird daher von einer Behandlungsdauer von einem Jahr ausgegangen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Relugolix

Relugolix (Orgovyx®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom [1].

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird die Behandlung mit Relugolix mit einer Aufsättigungsdosis von 3 Tabletten à 120 mg am ersten Tag eingeleitet und anschließend einmal täglich mit einer Erhaltungsdosis von 1 Tablette à 120 mg eingenommen [1]. Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nichtmedikamentöse Therapien

Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie

Bei der radikalen Prostatektomie handelt es sich um eine einmalige Behandlungsmethode, die stationär durchgeführt wird. Gemäß S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom kommen für die Durchführung der radikalen Prostatektomie retropubische, perineale, laparoskopische (intra- oder extraperitoneal) sowie roboterassistierte laparoskopische (intra- oder extraperitoneal) Operationsverfahren bzw. operative Zugänge in Betracht [2]. Weiterhin kann die radikale Prostatektomie gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie durchgeführt werden. Für die unterschiedlichen Operationsverfahren wurden die folgenden Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS) identifiziert [3]:

- 5-604.0 Retropubisch
 - .01 Ohne regionale Lymphadenektomie
 - .02 Mit regionaler Lymphadenektomie
- 5-604.1 Retropubisch, gefäß- und nervenerhaltend
 - .11 Ohne regionale Lymphadenektomie
 - .12 Mit regionaler Lymphadenektomie

- 5-604.2 Perineal
 - .21 Ohne regionale Lymphadenektomie
 - .22 Mit laparoskopischer regionaler Lymphadenektomie
- 5-604.3 Perineal, gefäß- und nervenerhaltend
 - .31 Ohne regionale Lymphadenektomie
 - .32 Mit laparoskopischer regionaler Lymphadenektomie
- 5-604.4 Laparoskopisch
 - .41 Ohne regionale Lymphadenektomie
 - .42 Mit regionaler Lymphadenektomie
- 5-604.5 Laparoskopisch, gefäß- und nervenerhaltend
 - .51 Ohne regionale Lymphadenektomie
 - .52 Mit regionaler Lymphadenektomie

Die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom weist darauf hin, dass die unterschiedlichen Zugangswege zu vergleichbaren Ergebnissen hinsichtlich Komplikationsraten, Tumorkontrolle und Kontinenz- bzw. Potenzraten führen [2]. Die Eingabe der OPS-Codes zusammen mit der Diagnose C61 (Bösartige Neubildung der Prostata) im Webgrouper der Diagnosis Related Groups (DRG)-Research Group (GetDRG-Grouper 2022, V21.2.1.0) liefert dabei die in Tabelle 3-10 dargestellten DRG [4]. Dabei ist die DRG unabhängig vom Zugangsweg, sondern wird maßgeblich davon bestimmt, ob eine Lymphadenektomie zusätzlich zur radikalen Prostatektomie durchgeführt wird.

Tabelle 3-10: OPS-Codes und zugehörige DRG für das Behandlungsverfahren der radikalen Prostatektomie

ICD-10	OPS-Codes	DRG	Mittlere Verweildauer
C61 Bösartige Neubildung der Prostata	5-604.01	M04A Eingriffe am Hoden oder bestimmte Eingriffe an Urethra und Prostata bei bösartiger Neubildung mit äußerst schweren CC oder bei Fournier-Gangrän oder bestimmte radikale Prostatovesikulektomien oder bestimmte Lymphadenektomie	8,6 Tage
	5-604.11		
	5-604.21		
	5-604.31		
	5-604.41		
	5-604.51		
	5-604.02	M01B Große Eingriffe an den Beckenorganen beim Mann ohne äußerst schwere CC oder bestimmte Eingriffe an den Beckenorganen beim Mann mit äußerst schweren CC	7,7 Tage
	5-604.12		
	5-604.22		
	5-604.32		
5-604.42			
5-604.52			
DRG: Diagnosis Related Groups; ICD: International Classification of Diseases; OPS: Operations- und Prozedurenschlüssel			

Anhand der Angaben zur mittleren Verweildauer ergeben sich somit für die radikale Prostatektomie eine Behandlungsdauer von 8,6 Tagen und für die radikale Prostatektomie in Kombination mit einer Lymphadenektomie eine Behandlungsdauer von 7,7 Tagen.

Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie ist laut S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom aller Risikogruppen. Dabei gilt die Empfehlung, die perkutane dosiseskalierte Strahlentherapie als intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT-Technik) sowie unter Einsatz bildgeführter Techniken (IGRT) durchzuführen [2].

Gemäß Leitlinie soll bei Verwendung einer Standardfraktionierung mit einer Dosis von mindestens 74,0 Gy bis ca. 80 Gy bestrahlt werden, wobei die Standardinzeldosis 1,8 Gy bis 2,0 Gy beträgt [2]. Damit ergeben sich 37 bis 45 Behandlungstage für die perkutane Strahlentherapie

Orchiektomie (konventionelle Androgendeprivation)

Die Orchiektomie stellt die nichtmedikamentöse Therapieoption im Rahmen einer konventionellen Androgendeprivation dar. Hierbei erfolgt der Hormonentzug durch chirurgische Kastration mittels Entfernung der Hoden. Dieser Eingriff erfolgt stationär und für die unterschiedlichen Operationsverfahren wurden die folgenden OPS identifiziert [3]:

- 5-622.0: Skrotal, ohne Epididymektomie
- 5-622.1: Skrotal, mit Epididymektomie
- 5-622.2: Inguinalhoden, ohne Epididymektomie
- 5-622.3: Abdominalhoden, offen chirurgisch
- 5-622.4: Abdominalhoden, laparoskopisch
- 5-622.5: Radikale (inguinale) Orchidektomie (mit Epididymektomie und Resektion des Samenstranges)
- 5-622.6: Inguinalhoden, mit Epididymektomie
- 5-622.7: Inguinalhoden, Entfernung eines Resthodens
- 5-622.8: Skrotalhoden, Entfernung eines Resthodens
- 5-622.x: Sonstige
- 5-622.y: Nicht näher bezeichnet

Die Eingabe der OPS-Codes zusammen mit der Diagnose C61 (Bösartige Neubildung der Prostata) im Webgrouper der DRG-Research Group (GetDRG-Grouper 2022, V21.2.1.0) liefert dabei unabhängig von der Operationsmethode die in Tabelle 3-11 dargestellte DRG M04B [4].

Tabelle 3-11: OPS-Codes und zugehörige DRG für das Behandlungsverfahren der Orchiektomie

ICD-10	OPS-Codes	DRG	Mittlere Verweildauer
C61 Bösartige Neubildung der Prostata	5-622.0 5-622.1 5-622.2 5-622.3 5-622.4 5-622.5 5-622.6 5-622.7 5-622.8 5-622.x 5-622.y	M04B Eingriffe am Hoden mit bestimmtem Eingriff bei Orchitis mit Abszess oder bösartiger Neubildung oder bestimmte Eingriffe am Hoden oder bestimmte Eingriffe an Urethra und Prostata bei bösartiger Neubildung	3,8 Tage
DRG: Diagnosis Related Groups; ICD: International Classification of Diseases; OPS: Operations- und Prozedurenschlüssel			

HDR-Brachytherapie

Die HDR-Brachytherapie ist laut S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinom für Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils. Dabei werden in 2 Sitzungen temporär lokale Strahlenträger im Sinne einer Afterloadingtechnik in die Prostata eingebracht [2].

Dieser Eingriff erfolgt stationär, wofür die folgenden OPS identifiziert wurden [3]:

- 8-525.0 Interstitielle Brachytherapie mit Implantation von entfernbar Strahlern in einer Ebene
 - .00 Niedrige Dosisleistung
 - .01 Gepulste Dosisleistung (Pulsed dose rate)
 - .02 Hohe Dosisleistung
 - .0x Sonstige
- 8-525.1 Interstitielle Brachytherapie mit Volumenimplantation von entfernbar Strahlern in mehreren Ebenen
 - .10 Niedrige Dosisleistung
 - .11 Gepulste Dosisleistung (Pulsed dose rate)
 - .12 Hohe Dosisleistung
 - .1x Sonstige

Die Eingabe der OPS-Codes zusammen mit der Diagnose C61 (Bösartige Neubildung der Prostata) im Webgrouper der DRG-Research Group (GetDRG-Grouper 2022, V21.2.1.0) liefert dabei unabhängig von der Dosisleistung und der Anzahl der Ebenen die in Tabelle 3-11 dargestellte DRG M10C [4].

Tabelle 3-12: OPS-Codes und zugehörige DRG für das Behandlungsverfahren der HDR-Brachytherapie

ICD-10	OPS-Codes	DRG	Mittlere Verweildauer
C61 Bösartige Neubildung der Prostata	8-525.00 8-525.01 8-525.02 8-525.0x 8-525.1 8-525.10 8-525.11 8-525.12 8-525.1x	M10C Strahlentherapie bei Krankheiten und Störungen der männlichen Geschlechts- organe, mehr als ein Belegungstag, Bestrahlungen an weniger als 8 Tagen oder interstitielle Brachytherapie	4,8 Tage
DRG: Diagnosis Related Groups; ICD: International Classification of Diseases; OPS: Operations- und Prozedurenschlüssel			

Anhand der Angabe zur mittleren Verweildauer für die DRG M10C ergibt sich somit für die HDR-Brachytherapie eine Behandlungsdauer von 4,8 Tagen.

Salvageprostatektomie

Die Salvageprostatektomie ist laut S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom eine Therapieoption beim PSA-Rezidiv nach primärer perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie [2].

Dieser Eingriff erfolgt stationär, wobei die gleichen OPS analog zur radikalen Prostatektomie unterstellt werden, die in die DRG M04A bzw. M01B resultieren. Somit ergibt sich auch für die Salvageprostatektomie anhand der Angaben zu den mittleren Verweildauern eine Behandlungsdauer von 7,7 Tagen, wenn zusätzlich eine Lymphadenektomie erfolgt, bzw. von 8,6 Tagen ohne Lymphadenektomie.

Perkutane Salvagestrahlentherapie

Die perkutane Salvagestrahlentherapie soll laut S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom als Therapieoption nach radikaler Prostatektomie bei PSA-Anstieg angeboten werden. Die optimale Dosierung der Salvagestrahlentherapie ist nicht geklärt, die Leitlinie empfiehlt aber eine minimale Gesamtdosis von 66 Gy [2].

Analog zur perkutanen Strahlentherapie ergeben sich bei einer Einzeldosis von 1,8 Gy bis 2,0 Gy 33 bis 37 Behandlungstage.

Arzneimitteltherapien

Konventionelle Androgendeprivation

Zur medikamentösen Kastration im Rahmen einer konventionellen ADT stehen GnRH-Rezeptor-Antagonisten sowie -Agonisten zur Verfügung.

Degarelix

Degarelix (FIRMAGON®) ist ein GnRH-Rezeptor-Antagonist und wird angewendet zur Behandlung erwachsener männlicher Patienten mit fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom, mit lokal begrenztem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom in Kombination mit einer Strahlentherapie sowie mit lokal begrenztem Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom als neoadjuvante Therapie vor einer Strahlentherapie [5].

Die Fachinformation gibt an, dass Degarelix beginnend mit einer Anfangsdosis von 2 subkutanen Injektionen von jeweils 120 mg im 1. Monat monatlich als subkutane Injektion mit einer Dosierung von 80 mg verabreicht wird [5]. Pro Jahr ergeben sich somit 12 Behandlungstage.

Buserelin

Buserelin (PROFACT® Depot) ist ein GnRH-Rezeptor-Agonist und wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem, hormonempfindlichem Prostatakarzinom [6].

Buserelin ist als Nasenspray zur täglichen Anwendung [7] und als Fertigspritze mit einer 2- bzw. 3-monatigen Depotwirkung verfügbar. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen wird das 3-Monatsdepot herangezogen. Gemäß Fachinformation wird Buserelin als Implantat alle 3 Monate mit einer Dosierung von 9,45 mg subkutan unter die Bauchdecke injiziert [6]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit insgesamt 4 Behandlungstage.

Goserelin

Goserelin (ZOLADEX®) ist ein GnRH-Rezeptor-Agonist und ist indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms, wenn eine endokrine Behandlung angezeigt ist [8].

Goserelin ist als Implantat in einer Fertigspritze mit einer 1- oder 3-monatigen Depotwirkung verfügbar. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen wird das 3-Monatsdepot herangezogen. Die Fachinformation gibt an, dass alle 3 Monate ein Implantat mit einer Dosierung von 10,8 mg subkutan unter die Bauchdecke injiziert wird [8]. Pro Jahr ergeben sich somit 4 Behandlungstage.

Leuprorelin

Leuprorelin (ELIGARD®) ist ein GnRH-Rezeptor-Agonist und für die Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sowie in Kombination mit einer Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem, hormonabhängigem Prostatakarzinom indiziert [9].

Leuprorelin ist als Implantat oder Retardformulierung mit 1-, 3- und 6-monatiger Depotwirkung und verschiedenen Wirkstärken verfügbar. Da in der Zulassungsstudie von Relugolix für Leuprorelin eine Dosierung von 22,5 mg pro 3 Monate verwendet wurde, wird für die Kostendarstellung ebenfalls eine Dosierung von 22,5 mg pro 3 Monate verwendet. Die Anwendung in der Versorgung zeigt zudem, dass die Dreimonatspackung bevorzugt eingesetzt

wird. Die Fachinformation sieht eine subkutane Injektion alle 3 Monate mit einer Dosierung von 22,5 mg vor [9]. Bezogen auf ein Jahr ergeben sich somit insgesamt 4 Behandlungstage.

Triptorelin

Triptorelin (PAMORELIN[®] LA) ist ein GnRH-Rezeptor-Agonist und wird angewendet zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, hormonabhängigen Prostatakarzinoms, des lokalisierten Hochrisiko- oder lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer Strahlentherapie sowie der zentralen Pubertas Praecox bei Kindern ab 2 Jahren [10].

Triptorelin liegt als Injektionssuspension mit 1-, 3- und 6-monatiger Depotwirkung vor. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen wird das 6-Monatsdepot herangezogen. Gemäß Fachinformation wird Triptorelin alle 6 Monate mit einer Dosierung von 22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion verabreicht [10]. Pro Jahr ergeben sich somit 2 Behandlungstage.

Bicalutamid

Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) ist ein Antiandrogen und indiziert zur Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon-Analogen-Therapie oder einer operativen Kastration sowie als Monotherapie oder adjuvant zu einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Progressionsrisiko [11].

Die Fachinformation gibt an, dass Bicalutamid täglich mit einer Dosierung von 150 mg in der Monotherapie verabreicht wird [11]. Somit ergeben sich auf ein Jahr gerechnet insgesamt 365 Behandlungstage.

Apalutamid

Apalutamid (ERLEADA[®]) ist ein Antiandrogen und wird zur Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, sowie mit mHSPC in Kombination mit einer ADT verwendet [12].

Apalutamid wird gemäß Fachinformation täglich mit einer Dosierung von 240 mg (4 Tabletten à 60 mg) als orale Einmalgabe verabreicht [12]. Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva[®]) ist ein Androgensynthesehemmer und ist indiziert mit Prednison (z. B. Prednison acis[®]) oder Prednisolon (Prednisolon STADA[®]) bei erwachsenen Männern zur Behandlung des neudiagnostizierten Hochrisiko-mHSPC in Kombination mit einer ADT, des metastasierten CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, wenn eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, sowie, wenn die Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist [13].

Die Fachinformation gibt an, dass Abirateronacetat täglich mit einer Dosierung von 1.000 mg (2 Tabletten à 500 mg) als Einmalgabe zusammen mit einer täglichen Gabe von 5 mg Prednison oder Prednisolon verabreicht wird [13]. Somit ergeben sich für Abirateronacetat sowie Prednison bzw. Prednisolon auf ein Jahr gerechnet insgesamt jeweils 365 Behandlungstage.

Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon

Docetaxel (Docetaxel Hikma) ist im Bereich Prostatakarzinom indiziert in Kombination mit Prednison (z. B. Prednison acis®) oder Prednisolon (Prednisolon STADA®) zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem CRPC sowie in Kombination mit einer ADT, mit oder ohne Prednison oder Prednisolon, zur Behandlung von Patienten mit mHSPC [14].

Gemäß Fachinformation wird Docetaxel alle 3 Wochen für 6 Zyklen mit einer Dosierung von 75 mg/m² verabreicht. Dabei können zweimal täglich kontinuierlich über die 6 Zyklen 5 mg Prednison oder Prednison oral gegeben werden [14]. Auf ein Jahr gerechnet ergeben sich somit für Docetaxel 6 Behandlungstage sowie für Prednison bzw. Prednisolon jeweils 126 Behandlungstage.

Enzalutamid

Enzalutamid (XTANDI®) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC in Kombination mit einer ADT, mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen einer ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist und mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet [15].

Gemäß den Angaben der Fachinformation wird Enzalutamid täglich also orale Einmalgabe mit einer Dosierung von 160 mg (4 Tabletten à 40mg) verabreicht [15]. Pro Jahr ergeben sich somit 365 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: 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			
Relugolix (Orgovyx®) <i>Filmtabletten</i>	Alle	Kontinuierlich 1× täglich 1 Tablette à 120 mg	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie			
Radikale Prostatektomie, gegebenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie	Teilpopulation a) Patienten mit fhSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	Einmalig	7,7–8,6 (mittlere Verweildauer)
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid			
Perkutane Strahlentherapie	Teilpopulation a) Patienten mit fhSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	An 5 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von bis zu 9 Wochen	37–45
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektions suspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2
Orchiektomie		Einmalig	3,8 (mittlere Verweildauer)

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)
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID- ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 3 Tabletten à 50 mg	365
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur Patienten der klinischen Kategorie cT3)			
Perkutane Strahlentherapie	Teilpopulation a) Patienten mit fhSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	An 5 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von bis zu 9 Wochen	37–45
HDR-Brachytherapie		Einmalig	4,8 (mittlere Verweildauer)
Konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid			
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation b) Patienten mit fhSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2
Orchiektomie		Einmalig	3,8 (mittlere Verweildauer)
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID- ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 3 Tabletten à 50 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Salvageprostatektomie, perkutaner Salvagestrahlentherapie und perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid			
Salvageprostatektomie	Teilpopulation c) Patienten mit fhSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Einmalig	8,6 (mittlere Verweildauer)
Perkutane Salvagestrahlentherapie		An 5 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von bis zu 8 Wochen	33–37
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2
Orchiektomie		Einmalig	3,8 (mittlere Verweildauer)
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID- ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 3 Tabletten à 50 mg	365
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid			
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2
Orchiektomie		Einmalig	3,8 (mittlere Verweildauer)
Apalutamid (ERLEADA®) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 4 Tabletten à 60 mg	365
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon			
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2
Orchiektomie		Einmalig	3,8 (mittlere Verweildauer)
Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva®) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 2 Tabletten à 500 mg	365
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 1 Tablette à 5 mg	365
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 1 Tablette à 5 mg	365
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon			
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2
Orchiektomie		Einmalig	3,8 (mittlere Verweildauer)

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)
Docetaxel (Docetaxel Hikma) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>		Zyklisch alle 3 Wochen 75 mg/m ² für 6 Zyklen	6
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		Kontinuierlich 2× täglich 1 Tablette à 5 mg für 6 Zyklen à 21 Tage	126
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		Kontinuierlich 2× täglich 1 Tablette à 5 mg für 6 Zyklen à 21 Tage	126
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid			
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2
Orchiektomie		Einmalig	3,8 (mittlere Verweildauer)
Enzalutamid (XTANDI®) <i>Filmtabletten</i>		Kontinuierlich 1× täglich 4 Tabletten à 40 mg	365
Konventionelle Androgendeprivation			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d2) Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Kontinuierlich 1× monatlich 80 mg	12
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 9,45 mg	4
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 10,8 mg	4
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich alle 3 Monate 22,5 mg	4
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension</i>		Kontinuierlich alle 6 Monate	2
Orchiektomie		Einmalig	3,8 (mittlere Verweildauer)
<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>fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; HDR: High-Dose-Rate; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix (Orgovyx®) Filmtabletten	Alle	365	120 mg (1 Filmtablette à 120 mg)	43.800 mg (365 Filmtabletten à 120 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie				
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie	Teilpopulation a) Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	7,7–8,6 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid				
Perkutane Strahlentherapie	Teilpopulation a) Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	37–45	1,8–2,0 Gy	74,0–80 Gy
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		12	80 mg (1 Durchstechflasche à 80 mg)	960 mg (12 Durchstechflaschen à 80 mg)
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		4	9,45 mg (1 Fertigspritze à 9,45 mg)	37,8 mg (4 Fertigspritzen à 9,45 mg)
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		4	10,8 mg (1 Fertigspritze à 10,8 mg)	43,2 mg (4 Fertigspritzen à 10,8 mg)
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		4	22,5 mg (1 Spritze à 22,5 mg)	90 mg (4 Spritzen à 22,5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		2	22,5 mg (1 Durchstechflasche à 22,5 mg)	45 mg (2 Durchstechflaschen à 22,5 mg)
Orchiektomie		3,8 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		365	150 mg (3 Filmtabletten à 50 mg)	54.750 mg (1.095 Filmtabletten à 50 mg)
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur Patienten der klinischen Kategorie cT3)				
Perkutane Strahlentherapie	Teilpopulation a) Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	37–45	1,8–2,0 Gy	74,0–80 Gy
HDR-Brachytherapie		4,8 (mittlere Verweildauer)	-	Einmalige stationäre Behandlung
Konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid				
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation b) Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen	12	80 mg (1 Durchstechflasche à 80 mg)	960 mg (12 Durchstechflaschen à 80 mg)
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		4	9,45 mg (1 Fertigspritze à 9,45 mg)	37,8 mg (4 Fertigspritzen à 9,45 mg)
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		4	10,8 mg (1 Fertigspritze à 10,8 mg)	43,2 mg (4 Fertigspritzen à 10,8 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		4	22,5 mg (1 Spritze à 22,5 mg)	90 mg (4 Spritzen à 22,5 mg)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension		2	22,5 mg (1 Durchstechflasche à 22,5 mg)	45 mg (2 Durchstechflaschen à 22,5 mg)
Orchiektomie		3,8 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) Filmtabletten		365	150 mg (3 Filmtabletten à 50 mg)	54.750 mg (1.095 Filmtabletten à 50 mg)
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Salvageprostatektomie, perkutaner Salvagestrahlentherapie und perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid				
Salvageprostatektomie	Teilpopulation c) Patienten mit fHSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	8,6 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Perkutane Salvagestrahlentherapie		33–37	1,8–2,0 Gy	Mindestens 66 Gy
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		12	80 mg (1 Durchstechflasche à 80 mg)	960 mg (12 Durchstechflaschen à 80 mg)
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		4	9,45 mg (1 Fertigspritze à 9,45 mg)	37,8 mg (4 Fertigspritzen à 9,45 mg)
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		4	10,8 mg (1 Fertigspritze à 10,8 mg)	43,2 mg (4 Fertigspritzen à 10,8 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		4	22,5 mg (1 Spritze à 22,5 mg)	90 mg (4 Spritzen à 22,5 mg)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension		2	22,5 mg (1 Durchstechflasche à 22,5 mg)	45 mg (2 Durchstechflaschen à 22,5 mg)
Orchiektomie		3,8 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) Filmtabletten		365	150 mg (3 Filmtabletten à 50 mg)	54.750 mg (1.095 Filmtabletten à 50 mg)
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid				
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	12	80 mg (1 Durchstechflasche à 80 mg)	960 mg (12 Durchstechflaschen à 80 mg)
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		4	9,45 mg (1 Fertigspritze à 9,45 mg)	37,8 mg (4 Fertigspritzen à 9,45 mg)
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		4	10,8 mg (1 Fertigspritze à 10,8 mg)	43,2 mg (4 Fertigspritzen à 10,8 mg)
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		4	22,5 mg (1 Spritze à 22,5 mg)	90 mg (4 Spritzen à 22,5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension		2	22,5 mg (1 Durchstechflasche à 22,5 mg)	45 mg (2 Durchstechflaschen à 22,5 mg)
Orchiektomie		3,8 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Apalutamid (ERLEADA®) Filmtabletten		365	240 mg (4 Filmtabletten à 60 mg)	87.600 mg (1.460 Filmtabletten à 60 mg)
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon				
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	12	80 mg (1 Durchstechflasche à 80 mg)	960 mg (12 Durchstechflaschen à 80 mg)
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		4	9,45 mg (1 Fertigspritze à 9,45 mg)	37,8 mg (4 Fertigspritzen à 9,45 mg)
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		4	10,8 mg (1 Fertigspritze à 10,8 mg)	43,2 mg (4 Fertigspritzen à 10,8 mg)
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		4	22,5 mg (1 Spritze à 22,5 mg)	90 mg (4 Spritzen à 22,5 mg)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension		2	22,5 mg (1 Durchstechflasche à 22,5 mg)	45 mg (2 Durchstechflaschen à 22,5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Orchiektomie		3,8 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva®) <i>Filmtabletten</i>		365	1.000 mg (2 Filmtabletten à 500 mg)	365.000 mg (730 Filmtabletten à 500 mg)
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		365	5 mg (1 Tablette à 5 mg)	1.825 mg (365 Tabletten à 5 mg)
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		365	5 mg (1 Tablette à 5 mg)	(1.825 mg (365 Tabletten à 5 mg)
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon				
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	12	80 mg (1 Durchstechflasche à 80 mg)	960 mg (12 Durchstechflaschen à 80 mg)
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		4	9,45 mg (1 Fertigspritze à 9,45 mg)	37,8 mg (4 Fertigspritzen à 9,45 mg)
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		4	10,8 mg (1 Fertigspritze à 10,8 mg)	43,2 mg (4 Fertigspritzen à 10,8 mg)
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		4	22,5 mg (1 Spritze à 22,5 mg)	90 mg (4 Spritzen à 22,5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension		2	22,5 mg (1 Durchstechflasche à 22,5 mg)	45 mg (2 Durchstechflaschen à 22,5 mg)
Orchiektomie		3,8 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Docetaxel (Docetaxel Hikma) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung		6	153 mg (1 Durchstechflasche à 160 mg)	918 mg (6 Durchstechflaschen à 160 mg)
Prednison (z. B. Prednison acis®) Tabletten		126	10 mg (2 Tabletten à 5 mg)	1.260 mg (252 Tabletten à 5 mg)
Prednisolon (Prednisolon STADA®) Tabletten		126	10 mg (2 Tabletten à 5 mg)	1.260 mg (252 Tabletten à 5 mg)
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid				
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	12	80 mg (1 Durchstechflasche à 80 mg)	960 mg (12 Durchstechflaschen à 80 mg)
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		4	9,45 mg (1 Fertigspritze à 9,45 mg)	37,8 mg (4 Fertigspritzen à 9,45 mg)
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		4	10,8 mg (1 Fertigspritze à 10,8 mg)	43,2 mg (4 Fertigspritzen à 10,8 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		4	22,5 mg (1 Spritze à 22,5 mg)	90 mg (4 Spritzen à 22,5 mg)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions suspension		2	22,5 mg (1 Durchstechflasche à 22,5 mg)	45 mg (2 Durchstechflaschen à 22,5 mg)
Orchiektomie		3,8 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Enzalutamid (XTANDI®) Filmtabletten		365	160 mg (4 Filmtabletten à 40 mg)	58.400 mg (1.460 Filmtabletten à 40 mg)
Konventionelle Androgendeprivation				
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation d2) Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen	12	80 mg (1 Durchstechflasche à 80 mg)	960 mg (12 Durchstechflaschen à 80 mg)
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		4	9,45 mg (1 Fertigspritze à 9,45 mg)	37,8 mg (4 Fertigspritzen à 9,45 mg)
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		4	10,8 mg (1 Fertigspritze à 10,8 mg)	43,2 mg (4 Fertigspritzen à 10,8 mg)
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		4	22,5 mg (1 Spritze à 22,5 mg)	90 mg (4 Spritzen à 22,5 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension		2	22,5 mg (1 Durchstechflasche à 22,5 mg)	45 mg (2 Durchstechflaschen à 22,5 mg)
Orchiektomie		3,8 (mittlere Verweildauer)	-	Einmaliger stationärer Eingriff
fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; HDR: High-Dose-Rate; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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).

Tabelle 3-14 stellt den Verbrauch pro Gabe sowie den durchschnittlichen Jahresverbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT dar.

Zu bewertendes Arzneimittel

Relugolix

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Relugolix einmal täglich 120 mg in der Erhaltungsphase [1]. Daraus ergibt sich ein jährlicher Verbrauch von 43.800 mg bzw. 365 Tabletten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nichtmedikamentöse Therapien

Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie

Die radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie, ist ein einmaliger stationärer Eingriff.

Perkutane Strahlentherapie

Die perkutane Strahlentherapie wird an 37 bis 45 Behandlungstagen mit einer Gesamtdosis von 74,0 Gy bis ca. 80 Gy durchgeführt [2].

Orchiektomie (konventionelle Androgendeprivation)

Die Orchiektomie ist ein einmaliger stationärer Eingriff.

High-Dose-Rate-Brachytherapie

Die HDR-Brachytherapie ist eine einmalig durchgeführte stationäre Therapie.

Salvageprostatektomie

Die Salvageprostatektomie ist ein einmaliger stationärer Eingriff.

Perkutane Salvagestrahlentherapie

Die Salvageprostatektomie wird an 33 bis 37 Behandlungstagen mit einer Gesamtdosis von mindestens 66 Gy durchgeführt [2].

Arzneimitteltherapien***Konventionelle Androgendeprivation******Degarelix***

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Degarelix monatlich 80 mg in der Erhaltungstherapie [5]. Daraus ergibt sich bei 12 Behandlungstagen ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 960 mg bzw. von 12 Durchstechflaschen à 80 mg.

Buserelin

Basierend auf den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis Buserelin 9,45 mg alle 3 Monate [6]. Bei 4 Behandlungstagen pro Jahr entspricht das einem jährlichen durchschnittlichen Verbrauch von 37,8 mg bzw. 4 Fertigspritzen.

Goserelin

Die empfohlene Dosis Goserelin beträgt gemäß Fachinformation 10,8 mg alle 3 Monate [8]. Pro Jahr ergibt sich bei 4 Behandlungstagen damit ein durchschnittlicher Verbrauch von 43,2 mg bzw. 4 Fertigspritzen.

Leuprorelin

Gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Leuprorelin 22,5 mg alle 3 Monate [9]. Daraus ergibt sich bei 4 Behandlungstagen ein durchschnittlicher jährlicher Verbrauch von 90 mg bzw. 4 Spritzen.

Triptorelin

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung 22,5 mg alle 6 Monate [10]. Pro Jahr ergibt sich bei 2 Behandlungstagen damit ein durchschnittlicher Verbrauch von 45 mg bzw. 2 Durchstechflaschen.

Bicalutamid

Die empfohlene Dosierung von Bicalutamid beträgt gemäß Fachinformation 150 mg einmal täglich [11]. Aus Wirtschaftlichkeitsgründen werden 3 Tabletten à 50 mg für die Berechnung herangezogen. Daraus ergibt sich bei 365 Behandlungstagen ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 54.750 mg bzw. 1.095 Filmtabletten.

Apalutamid

Basierend auf den Angaben der Fachinformation wird Apalutamid täglich mit einer Dosierung von 240 mg verabreicht, wobei 4 Filmtabletten à 60 mg als Einmalgabe eingenommen werden [12]. Daraus ergibt sich bei 365 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 87.600 mg bzw. 1.460 Filmtabletten.

Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

Gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Abirateronacetat täglich 1.000 mg, wobei 2 Tabletten à 500 mg als Einmalgabe eingenommen werden [13]. Pro Jahr ergibt sich damit ein durchschnittlicher Verbrauch von 365.000 mg bzw. 730 Filmtabletten.

Abirateronacetat wird beim mHSPC mit Prednison oder Prednisolon angewendet. Die Fachinformation sieht für Prednison bzw. Prednisolon eine tägliche Dosierung von 5 mg vor [13]. Pro Jahr ergibt sich bei 365 Behandlungstagen damit ein durchschnittlicher Verbrauch für Prednison oder Prednisolon von 1.825 mg bzw. 365 Tabletten.

Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon

Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen für 6 Zyklen [14]. Für die Berechnung des Verbrauchs wird das Durchschnittsgewicht der deutschen Gesamtbevölkerung in Höhe von 77 kg gemäß den Angaben des Mikrozensus 2017 herangezogen [16]. Pro Behandlungstag ergibt sich eine Gesamtdosis von 153 mg bzw. unter Berücksichtigung des Verwurfs von 160 mg. Dies entspricht einer Durchstechflasche à 160 mg. Bezogen auf ein Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 918 mg bzw. unter Berücksichtigung des Verwurfs von 960 mg. Bei 6 Behandlungstagen pro Jahr entspricht dies 6 Durchstechflaschen à 160 mg.

Zusätzlich zur Gabe von Docetaxel kann beim mHSPC Prednison oder Prednisolon angewendet werden. Die Fachinformation sieht für Prednison bzw. Prednisolon eine Dosierung von zweimal täglich 5 mg kontinuierlich für die Dauer der Therapie mit Docetaxel vor [14]. Pro Jahr ergibt sich damit bei 126 Behandlungstagen für Prednison bzw. Prednisolon ein durchschnittlicher Verbrauch von 1.260 mg bzw. 252 Tabletten.

Enzalutamid

Die empfohlene Dosierung von Enzalutamid beträgt laut Fachinformation täglich 160 mg, wobei 4 Filmtabletten à 40 mg als Einmalgabe eingenommen werden [15]. Daraus ergibt sich bei 365 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 58.400 mg bzw. 1.460 Filmtabletten.

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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: Relugolix		
Relugolix (Orgovyx®) Filmtabletten	Orgovyx® 120 mg Filmtabletten 30 St 120 mg PZN: 18191779 AVP: 231,23 €	217,28 € [1,77 € ¹ ; 12,18 € ²]
Wirkstoffe bzw. nichtmedikamentöse Behandlungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie		
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie	Eingriffe am Hoden oder bestimmte Eingriffe an Urethra und Prostata bei bösartiger Neubildung mit äußerst schweren CC oder bei Fournier-Gangrän oder bestimmte radikale Prostatovesikulektomien oder bestimmte Lymphadenektomie DRG: M04A Entgelt: 9.405,84 €	9.405,84 €
	Große Eingriffe an den Beckenorganen beim Mann ohne äußerst schwere CC oder bestimmte Eingriffe an den Beckenorganen beim Mann mit äußerst schweren CC DRG: M01B Entgelt: 10.225,17 €	10.225,17 €

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
Perkutane Strahlentherapie	Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartiger Erkrankung GOP: 25321 Entgelt: 108,16 €	108,16 €
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	FIRMAGON® 80 mg Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Injektionslösung 3 St 80 mg PZN: 06436514 AVP: 591,85 €	557,94 € [1,77 € ¹ ; 32,14 € ²]
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>	PROFACT® Depot 9,45 mg 3-Monats- implantat in einer Fertigspritze 2 St 9,45 mg PZN: 00577515 AVP: 1.028,11 €	970,04 € [1,77 € ¹ ; 56,30 € ²]
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>	ZOLADEX® 10,8 mg 3-Monats Depot Implantat in einer Fertigspritze 2 St 10,8 mg PZN: 00244831 AVP: 1.013,52 €	956,26 € [1,77 € ¹ ; 55,49 € ²]
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	ELIGARD® 22,5 mg Pulver und Lösungs- mittel zur Herstellung einer Injektionslösung. 2 St 22,5 mg PZN: 02726020 AVP: 908,99 €	857,52 € [1,77 € ¹ ; 49,70 € ²]
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot- Injektionssuspension</i>	PAMORELIN® LA 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depotinjektionssuspension 1 St 22,5 mg PZN: 01164689 AVP: 1.006,38 €	949,52 € [1,77 € ¹ ; 55,09 € ²]
Orchiektomie	Eingriffe am Hoden mit bestimmtem Eingriff bei Orchitis mit Abszess oder bösartiger Neubildung oder bestimmte Eingriffe am Hoden oder bestimmte Eingriffe an Urethra und Prostata bei bösartiger Neubildung DRG: M04B Entgelt: 4.010,18 €	4.010,18 €
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID- ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>	BICALUTAMID-ratiopharm 50 mg Filmtabletten 90 St 50 mg PZN: 03574523 Festbetrag: 156,64 €	143,37 € [1,77 € ¹ ; 11,50 € ³]

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
HDR-Brachytherapie	Interstitielle Brachytherapie mit Implantation von entfernbaren Strahlern in einer Ebene/mehreren Ebenen DRG: M10C Entgelt: 5.110,07 €	5.110,07 €
Salvageprostatektomie	Eingriffe am Hoden oder bestimmte Eingriffe an Urethra und Prostata bei bösartiger Neubildung mit äußerst schweren CC oder bei Fournier-Gangrän oder bestimmte radikale Prostatovesikulektomien oder bestimmte Lymphadenektomie DRG: M04A Entgelt: 9.405,84 €	9.405,84 €
	Große Eingriffe an den Beckenorganen beim Mann ohne äußerst schwere CC oder bestimmte Eingriffe an den Beckenorganen beim Mann mit äußerst schweren CC DRG: M01B Entgelt: 10.225,17 €	10.225,17 €
Perkutane Salvagestrahlentherapie	Bestrahlung mit Linearbeschleuniger bei bösartiger Erkrankung GOP: 25321 Entgelt: 108,16 €	108,16 €
Apalutamid (ERLEADA®) <i>Filmtabletten</i>	ERLEADA® 60 mg Filmtabletten 112 St 60 mg PZN: 14261678 AVP: 2.831,39 €	2.829,62 € [1,77 € ¹ ; 0,00 €]
Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva®) <i>Filmtabletten</i>	ABIRATERON Zentiva® 500 mg Filmtabletten 56 St 500 mg PZN: 17573556 AVP: 1.132,73 €	1.077,74 € [1,77 € ¹ ; 53,22 € ²]
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>	PREDNISON acis® 5 mg Tabletten 100 St 5 mg PZN: 01998495 Festbetrag: 16,71 €	14,51 € [1,77 € ¹ ; 0,43 € ³]
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>	Prednisolon STADA® 5 mg Tabletten 100 St 5 mg PZN: 07625973 AVP: 14,24 € Festbetrag: 15,40 €	12,47 € [1,77 € ¹ ; 0,00 €]

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
Docetaxel (Docetaxel Hikma) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	DOCETAXEL Hikma 160 mg / 8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 St 160 mg PZN: 17867921 AVP: 1.160,06 €	1.103,77 € [1,77 € ¹ ; 54,52 € ²]
Enzalutamid (XTANDI®) <i>Filmtabletten</i>	XTANDI® 40 mg Filmtabletten 112 St 40 mg PZN: 13980224 AVP: 3.193,29 €	3.191,52 € [1,77 € ¹ ; 0,00 €]
<p>¹ Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung</p> <p>² Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V</p> <p>³ Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; DRG: Diagnosis Related Groups; HDR: High-Dose-Rate; PZN: Pharmazentralnummer; GOP: Gebührenordnungsposition</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die medikamentösen Therapien stellen die Angaben in Tabelle 3-15 die Apothekenverkaufspreise (AVP) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Rabatt für patentgeschützte und nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche und nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 Satz 2 SGB V in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Rabatt durch Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V,
- Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer,
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Bei festbetragsgeregelten Arzneimitteln entfallen gemäß § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1 SGB V sowie nach § 130a Abs. 3a SGB V und werden folglich bei solchen Arzneimitteln nicht vom AVP abgezogen.

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zVT berücksichtigt. Die Preisabfragen erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.10.2022 aus der Lauer-Taxe.¹

Für die Darstellung werden nur im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten für die Präparate wird jeweils die Packung herangezogen, die den minimalen bzw. maximalen Verbrauch am kostengünstigsten realisiert.

Für die nichtmedikamentösen Therapien stellen die Angaben in Tabelle 3-15 die Kosten der zu Lasten der GKV abrechenbaren Leistungen dar. Kosten für ambulante Leistungen basieren auf den Gebührenordnungspositionen (GOP) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit dem Stand vom 3. Quartal 2022 [17]. Den Kosten pro Leistung liegt jeweils ein Punktwert von 11,2662 Cent zu Grunde [18]. Kosten für stationäre Leistungen basieren auf dem DRG-Fallpauschalenkatalog 2022 [19]. Den Kosten pro Leistung liegt jeweils ein Bundesbasisfallwert von 3.833,07 € zu Grunde [20].

Zu bewertendes Arzneimittel

Relugolix

Der AVP von Relugolix (Orgovyx®) 30 Filmtabletten à 120 mg ist mit 231,23 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (12,18 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 217,28 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie

Das Entgelt für eine radikale Prostatektomie ohne Lymphadenektomie (DRG: M04A) mit einer Verweildauer von 9 Tagen ist mit 9.405,84 € angegeben und für eine radikale Prostatektomie mit Lymphadenektomie (DRG: M01B) mit einer Verweildauer von 8 Tagen mit 10.225,17 €.

Perkutane Strahlentherapie

An jedem Behandlungstag der perkutanen Strahlentherapie ist die GOP 25321 mit einem Punktwert von 960 berechnungsfähig. Diese entspricht einem Wert von 108,16 €.

¹ Der ABDA-Artikelstamm liefert in der Regel alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitestgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDATA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

Degarelix

Der AVP von Degarelix (FIRMAGON®) 3 Durchstechflaschen à 80 mg ist mit 591,85 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (32,14 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 557,94 €.

Buserelin

Der AVP von Buserelin (PROFACT® Depot) 2 Fertigspritzen à 9,45 mg ist mit 1.028,11 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (56,30 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 970,04 €.

Goserelin

Der AVP von Goserelin (ZOLADEX®) 2 Fertigspritzen à 10,8 mg ist mit 1.013,52 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (55,49 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 956,26 €.

Leuprorelin

Der AVP von Leuprorelin (ELIGARD®) 2 Spritzen à 22,5 mg ist mit 908,99 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (49,70 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 857,52 €.

Triptorelin

Der AVP von Triptorelin (PAMORELIN® LA) 1 Durchstechflasche à 22,5 mg ist mit 1.006,38 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (55,09 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 949,52 €.

Orchiektomie

Das Entgelt für eine Orchiektomie (DRG: M04B) mit einer Verweildauer von 4 Tagen ist mit 4.010,18 € angegeben.

Bicalutamid

Der Festbetrag von Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID ratiopharm) 90 Filmtabletten à 50 mg ist mit 156,64 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabatts nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (11,50 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 143,37 €.

High-Dose-Rate-Brachytherapie

Das Entgelt für eine HDR-Brachytherapie (DRG: M10C) mit einer Verweildauer von 5 Tagen ist mit 5.110,07 € angegeben.

Salvageprostatektomie

Das Entgelt für eine radikale Salvageprostatektomie ohne Lymphadenektomie (DRG: M04A) mit einer Verweildauer von 9 Tagen ist mit 9.405,84 € angegeben und für eine radikale Salvageprostatektomie mit Lymphadenektomie (DRG: M01B) mit einer Verweildauer von 8 Tagen mit 10.225,17 €.

Perkutane Salvagestrahlentherapie

An jedem Behandlungstag der perkutanen Strahlentherapie ist die GOP 25321 mit einem Punktwert von 960 berechnungsfähig. Diese entspricht einem Wert von 108,16 €.

Apalutamid

Der AVP von Apalutamid (ERLEADA[®]) 112 Filmtabletten à 60 mg ist mit 2.831,39 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 2.829,62 €.

Abirateronacetat

Der AVP von Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva[®]) 56 Filmtabletten à 500 mg ist mit 1.132,73 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (53,22 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.077,74 €.

Prednison

Der Festbetrag von Prednison (z. B. Prednison acis[®]) 100 Tabletten à 5 mg ist mit 16,71 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabatts nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (0,43 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 14,51 €.

Prednisolon

Der Festbetrag von Prednisolon (z. B. Prednisolon STADA[®]) 100 Tabletten à 5 mg ist mit 15,40 € angegeben. Mit Preis- und Produktstand vom 01.10.2022 preist kein Hersteller auf Festbetragshöhe, sodass die Arzneimittelkosten eines der beiden preisgünstigsten Anbieter (Prednisolon STADA[®]) mit einem AVP von 14,24 € angesetzt werden. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 12,47 €.

Docetaxel

Der AVP von Docetaxel (Docetaxel Hikma) 1 Durchstechflasche à 160 mg ist mit 1.160,06 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Herstellerrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V (54,52 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 1.103,77 €.

Enzalutamid

Der AVP von Enzalutamid (XTANDI[®]) 112 Filmtabletten à 40 mg ist mit 3.193,29 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 3.191,52 €.

Im Folgenden werden die (Arzneimittel-)Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT unter Berücksichtigung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Packungen bzw. der durchschnittlichen Anzahl an Behandlungstagen dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus der Division des Jahresverbrauchs laut Tabelle 3-14 durch die Anzahl der Einheiten (Tabletten, (Fertig-)Spritzen, Durchstechflaschen, Filmtabletten) in der jeweiligen Packung. Dabei ist – sofern vorhanden – der Verwurf bei jeder Gabe berücksichtigt. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresverbrauch in Packungen und sind in der nachfolgenden Tabelle 3-16 dargestellt. Die Kosten der nichtmedikamentösen Therapien ergeben sich aus dem Entgelt der DRG basierend auf der mittleren gerundeten Verweildauer bzw. aus dem Eurowert der GOP multipliziert mit der Anzahl der berechnungsfähigen Leistungen.

Tabelle 3-16: (Arzneimittel-)Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie pro Patient pro Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro) bzw. pro Einzelleistung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ²	(Arzneimittel-)kosten pro Patient pro Jahr ³
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix (Orgovyx [®]) <i>Filmtabletten</i>	231,23 €	217,28 €	12,17	2.643,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie	9.405,84 € – 10.225,17 €	9.405,84 € bis 10.225,17 €	1	9.405,84 € bis 10.225,17 €
Perkutane Strahlentherapie	108,16 €	108,16 €	37–45	4.001,92 € bis 4.867,20 €
Konventionelle Androgendeprivation				
Degarelix (FIRMAGON [®]) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	591,85 €	557,94 €	4	2.231,76 €
Buserelin (PROFACT [®] Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>	1.028,11 €	970,04 €	2	1.940,08 €
Goserelin (ZOLADEX [®]) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>	1.013,52 €	956,26 €	2	1.912,52 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro) bzw. pro Einzelleistung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ²	(Arzneimittel-)kosten pro Patient pro Jahr ³
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	908,99 €	857,52 €	2	1.715,04 €
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>	1.006,38 €	949,52 €	2	1.899,04 €
Orchiektomie	4.010,18 €	4.010,18 €	1	4.010,18 €
Konventionelle Androgendeprivation gesamt:				1.715,04 € bis 4.010,18 €
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>	156,64 €	143,37 €	12,17	1.744,37 €
HDR-Brachytherapie	5.110,07 €	5.110,07 €	1	5.110,07 €
Salvageprostatektomie	9.405,84 € bis 10.225,17 €	9.405,84 € bis 10.225,17 €	1	9.405,84 € bis 10.225,17 €
Perkutane Salvagestrahlentherapie	108,16 €	108,16 €	33–37	3.569,28 € bis 4.001,92 €
Apalutamid (ERLEADA®) <i>Filmtabletten</i>	2.831,39 €	2.829,62 €	13,04	36.886,12 €
Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon				
Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva®) <i>Filmtabletten</i>	1.132,73 €	1.077,74 €	13,04	14.049,11 €
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>	16,71 €	14,51 €	1,83	26,48 €
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>	14,24 €	12,47 €	1,83	22,76 €
Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gesamt:				14.071,87 € bis 14.075,59 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro) bzw. pro Einzelleistung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient ²	(Arzneimittel-)kosten pro Patient pro Jahr ³
Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon				
Docetaxel (Docetaxel Hikma) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	1.160,06 €	1.103,77 €	6	6.622,62 €
Prednison (z. B. Prednison acis®) Tabletten	16,71 €	14,51 €	1,26	18,28 €
Prednisolon (Prednisolon STADA®) Tabletten	14,24 €	12,47 €	1,26	15,71 €
Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon gesamt:				6.622,62 € bis 6.640,90 €
Enzalutamid (XTANDI®) Filmtabletten	3.193,29 €	3.191,52 €	13,04	41.603,74 €
¹ Vgl. Tabelle 3-15 ² Vgl. Tabelle 3-14 Packungsanzahl. ³ Die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr erfolgt mit der ungerundeten Packungszahl. HDR: High-Dose-Rate				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus,

kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Relugolix (Orgovyx®) Filmtabletten	Alle	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation a) Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt

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
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>	Teilpopulation b) Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt

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
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation c) Patienten mit fhSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt

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
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Antiandrogene Zusatztherapie mit Bicalutamid	1	21–28
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Apalutamid (ERLEADA®) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva®) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt

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
Docetaxel (Docetaxel Hikma) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Enzalutamid (XTANDI®) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d2) Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Antiandrogene Zusatztherapie mit Bicalutamid	1	21 – 28
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt

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
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	Entfällt
fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDR: High-Dose-Rate; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen				

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

Gemäß den Angaben der Fachinformation ist für Buserelin eine antiandrogene Zusatztherapie bei Patienten mit bekannten Metastasen zu Beginn der Therapie unerlässlich [6]. Dabei soll die Zusatztherapie etwa 5 Tage vor Beginn der Behandlung mit Buserelin beginnen und über 3 bis 4 Wochen parallel zur Behandlung beibehalten werden. Daraus ergibt sich eine Behandlungsdauer für die antiandrogene Zusatztherapie von 21–28 Tagen [6].

Die Kosten der antiandrogenen Zusatztherapie werden am Beispiel von Bicalutamid dargestellt. Gemäß den Angaben der Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung für Bicalutamid in der Kombinationstherapie mit einem GnRH-Rezeptor-Agonisten (hier: Buserelin) täglich 50 mg [21].

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro ¹
Antiandrogene Zusatztherapie mit Bicalutamid z. B. BICALUTAMID axcount 50 mg Filmtabletten, 30 St PZN: 12481387 Festbetrag: 62,23 €	56,43 € [1,77 € ² ; 4,03 € ³]
¹ Kosten pro Packung abzgl. gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ² Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ³ Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer	

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

Der Festbetrag von Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID axcount) 30 Filmtabletten à 50 mg ist mit 62,23 € angegeben. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 €) und des Generikarabatts nach § 130a Abs. 3b Satz 1 SGB V (4,03 €) ergeben sich Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 56,43 €.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Relugolix (Orgovyx®) Filmtabletten	Alle	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation a) Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt

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	
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation b) Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt	
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Teilpopulation c) Patienten mit fHSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt

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
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>	Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmdoubletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Antiandrogene Zusatztherapie mit Bicalutamid	56,43 €
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Apalutamid (ERLEADA®) <i>Filmdoubletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva®) <i>Filmdoubletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Docetaxel (Docetaxel Hikma) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Enzalutamid (XTANDI®) <i>Filmtabletten</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d2) Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen	Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	56,43 €
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	Entfällt
fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDR: High-Dose-Rate; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen			

Sonstige GKV-Leistungen

Die gemäß der Hilfstaxe abrechenbaren Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung stellen im ambulanten Bereich sonstige Leistungen zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung dar. Diese Kosten fallen zusätzlich zu den im Dossier unter Abschnitt 3.3.5 ausgewiesenen Kosten pro Patient und Jahr an. Sie werden im Folgenden als „sonstige GKV-Leistungen“ dargestellt.

Der GKV-Spitzenverband und der Deutsche Apothekerverband treffen Vereinbarungen über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Konkret regelt der Vertrag die Bildung der Preise nach §§ 4 und 5 AMPreisV für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die in Apotheken angefertigt oder in unverändertem Zustand umgefüllt, abgefüllt, abgepackt oder gekennzeichnet werden und deren Abgabe nach § 43 Abs. 1 des Arzneimittelgesetzes den Apotheken vorbehalten ist [22]. Für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig [23].

Laut Fachinformation von Docetaxel wird eine aseptische Zubereitung vorgenommen [14]. Da es sich bei Docetaxel um ein antineoplastisches Präparat handelt, wird der entsprechende pauschale Zuschlag von 81,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung angesetzt [23].

Tabelle 3-20: Sonstige GKV-Leistungen gemäß der Hilfstaxe

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Anwendung in Euro	Anzahl pro Zyklus	Anzahl Zyklen pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel (Docetaxel Hikma) <i>Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung</i>	81,00 €	1	6	486,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 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 3-21: 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					
Relugolix (Orgovyx®) Filmtabletten	Alle	2.643,60 €	0,00 €	0,00 €	2.643,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie					
Radikale Prostatektomie, gegebenenfalls in Kombination mit einer Lymphadenektomie	Teilpopulation a) Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	9.405,84 € bis 10.225,17 €	0,00 €	0,00 €	9.405,84 € bis 10.225,17 €
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid					
Perkutane Strahlentherapie	Teilpopulation a) Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	4.001,92 € bis 4.867,20 €	0,00 €	0,00 €	4.001,92 € bis 4.867,20 €
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		2.231,76 €	0,00 €	0,00 €	2.231,76 €
Buserelin (PROFACT®) Depot) Implantat in einer Fertigspritze		1.940,08 €	0,00 €	0,00 €	1.940,08 €
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		1.912,52 €	0,00 €	0,00 €	1.912,52 €
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		1.715,04 €	0,00 €	0,00 €	1.715,04 €

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
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension</i>		1.899,04 €	0,00 €	0,00 €	1.899,04 €
Orchiektomie		4.010,18 €	0,00 €	0,00 €	4.010,18 €
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) <i>Filmtabletten</i>		1.744,37 €	0,00 €	0,00 €	1.744,37 €
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid gesamt:					5.716,96 € bis 8.877,38 €
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie (nur Patienten der klinischen Kategorie cT3)					
Perkutane Strahlentherapie	Teilpopulation a) Patienten mit fHSPC, die für eine lokale Therapie infrage kommen	4.001,92 € bis 4.867,20 €	0,00 €	0,00 €	4.001,92 € bis 4.867,20 €
HDR-Brachytherapie		5.110,07 €	0,00 €	0,00 €	5.110,07 €
Perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer HDR-Brachytherapie gesamt:					9.111,99 € bis 9.977,27 €
Konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid					
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation b) Patienten mit fHSPC, die nicht für eine lokale Therapie infrage kommen	2.231,76 €	0,00 €	0,00 €	2.231,76 €
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		1.940,08 €	0,00 €	0,00 €	1.940,08 €
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		1.912,52 €	0,00 €	0,00 €	1.912,52 €

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 (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		1.715,04 €	0,00 €	0,00 €	1.715,04 €
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension		1.899,04 €	0,00 €	0,00 €	1.899,04 €
Orchiektomie		4.010,18 €	0,00 €	0,00 €	4.010,18 €
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) Filmtabletten		1.744,37 €	0,00 €	0,00 €	1.744,37 €
Konventionelle Androgendeprivation oder Bicalutamid gesamt:					1.715,04 € bis 4.010,18 €
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Salvageprostatektomie, perkutaner Salvagestrahlentherapie und perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid					
Salvageprostatektomie	Teilpopulation c) Patienten mit fHSPC und PSA-Rezidiv oder klinischem Rezidiv nach primärer lokaler Therapie	9.405,84 € bis 10.225,17 €	0,00 €	0,00 €	9.405,84 € bis 10.225,17 €
Perkutane Salvagestrahlentherapie		3.569,28 € bis 4.001,92 €	0,00 €	0,00 €	3.569,28 € bis 4.001,92 €
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		2.231,76 €	0,00 €	0,00 €	2.231,76 €
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		1.940,08 €	0,00 €	0,00 €	1.940,08 €

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
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		1.912,52 €	0,00 €	0,00 €	1.912,52 €
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		1.715,04 €	0,00 €	0,00 €	1.715,04 €
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension		1.899,04 €	0,00 €	0,00 €	1.899,04 €
Orchiektomie		4.010,18 €	0,00 €	0,00 €	4.010,18 €
Bicalutamid (z. B. BICALUTAMID-ratiopharm) Filmtabletten		1.744,37 €	0,00 €	0,00 €	1.744,37 €
Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Salvageprostatektomie, perkutaner Salvagestrahlentherapie und perkutaner Salvagestrahlentherapie in Kombination mit einer konventionellen Androgendeprivation oder Bicalutamid (gesamt):					Patientenindividuell unterschiedlich
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid					
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	2.231,76 €	0,00 €	0,00 €	2.231,76 €
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		1.940,08 €	56,43 €	0,00 €	1.996,51 €
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		1.912,52 €	0,00 €	0,00 €	1.912,52 €

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 (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		1.715,04 €	0,00 €	0,00 €	1.715,04 €
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension		1.899,04 €	0,00 €	0,00 €	1.899,04 €
Orchiektomie		4.010,18 €	0,00 €	0,00 €	4.010,18 €
Apalutamid (ERLEADA®) Filmtabletten		36.886,12 €	0,00 €	0,00 €	36.886,12 €
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid gesamt:					38.601,16 € bis 40.896,30 €
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon					
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinations-therapie infrage kommen	2.231,76 €	0,00 €	0,00 €	2.231,76 €
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		1.940,08 €	56,43 €	0,00 €	1.996,51 €
Goserelin (ZOLADEX®) Implantat in einer Fertigspritze		1.912,52 €	0,00 €	0,00 €	1.912,52 €
Leuprorelin (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		1.715,04 €	0,00 €	0,00 €	1.715,04 €

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
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension</i>		1.899,04 €	0,00 €	0,00 €	1.899,04 €
Orchiektomie		4.010,18 €	0,00 €	0,00 €	4.010,18 €
Abirateronacetat (ABIRATERON Zentiva®) <i>Filmtabletten</i>		14.049,11 €	0,00 €	0,00 €	14.049,11 €
Prednison (z. B. Prednison acis®) <i>Tabletten</i>		26,48 €	0,00 €	0,00 €	26,48 €
Prednisolon (Prednisolon STADA®) <i>Tabletten</i>		22,76 €	0,00 €	0,00 €	22,76 €
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gesamt:					15.786,91 € bis 18.085,77 €
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon					
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	2.231,76 €	0,00 €	0,00 €	2.231,76 €
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		1.940,08 €	56,43 €	0,00 €	1.996,51 €
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		1.912,52 €	0,00 €	0,00 €	1.912,52 €

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 (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		1.715,04 €	0,00 €	0,00 €	1.715,04 €
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension		1.899,04 €	0,00 €	0,00 €	1.899,04 €
Orchiektomie		4.010,18 €	0,00 €	0,00 €	4.010,18 €
Docetaxel (Docetaxel Hikma) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung		6.622,62 €	0,00 €	486,00 €	7.108,62 €
Prednison (z. B. Prednison acis®) Tabletten		18,28 €	0,00 €	0,00 €	18,28 €
Prednisolon (Prednisolon STADA®) Tabletten		15,71 €	0,00 €	0,00 €	15,71 €
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon gesamt:					8.823,66 € bis 11.137,08 €
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid					
Degarelix (FIRMAGON®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung	Teilpopulation d1) Patienten mit mHSPC, die für eine Kombinationstherapie infrage kommen	2.231,76 €	0,00 €	0,00 €	2.231,76 €
Buserelin (PROFACT® Depot) Implantat in einer Fertigspritze		1.940,08 €	56,43 €	0,00 €	1.996,51 €

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
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		1.912,52 €	0,00 €	0,00 €	1.912,52 €
Leuprorelin (ELIGARD®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		1.715,04 €	0,00 €	0,00 €	1.715,04 €
Triptorelin (PAMORELIN® LA) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension</i>		1.899,04 €	0,00 €	0,00 €	1.899,04 €
Orchiektomie		4.010,18 €	0,00 €	0,00 €	4.010,18 €
Enzalutamid (XTANDI®) <i>Filmtabletten</i>		41.603,74 €	0,00 €	0,00 €	41.603,74 €
Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid gesamt:					43.318,78 € bis 45.613,92 €
Konventionelle Androgendeprivation					
Degarelix (FIRMAGON®) <i>Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Teilpopulation d2) Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen	2.231,76 €	0,00 €	0,00 €	2.231,76 €
Buserelin (PROFACT® Depot) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		1.940,08 €	56,43 €	0,00 €	1.996,51 €
Goserelin (ZOLADEX®) <i>Implantat in einer Fertigspritze</i>		1.912,52 €	0,00 €	0,00 €	1.912,52 €

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 (ELIGARD®) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung		1.715,04 €	0,00 €	0,00 €	1.715,04 €
Triptorelin (PAMORELIN® LA) Pulver u. Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension		1.899,04 €	0,00 €	0,00 €	1.899,04 €
Orchiektomie		4.010,18 €	0,00 €	0,00 €	4.010,18 €
Konventionelle Androgendeprivation gesamt:					1.715,04 € bis 4.010,18 €
fHSPC: fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HDR: High-Dose-Rate; mHSPC: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom; PSA: prostataspezifisches Antigen					

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.

Laut Fachinformation wird Relugolix eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fHSPC [1].

Patientenpräferenz und aktuelle Versorgungssituation

Aufgrund der patientenfreundlicheren Darreichungsform (orale Einnahme anstatt Injektion) ist davon auszugehen, dass Relugolix gegenüber anderen Therapieformen zur Umsetzung einer ADT langfristig eine hohe Präferenz innerhalb der Zielpopulation erfahren wird. In der Versorgungsrealität werden nicht alle Patienten im Anwendungsgebiet, für die Relugolix angezeigt ist, diese Therapie auch tatsächlich erhalten. Gründe hierfür könnten eine individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen, eine individuelle Entscheidung der Patienten gegen eine ADT oder die Präferenzen des Arztes oder des Patienten für alternative Therapien oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie sein.

Insgesamt lassen sich aber aufgrund fehlender Daten zu Patientenpräferenzen oder ärztlichem Verschreibungsverhalten keine abschließenden Aussagen zu Versorgungsanteilen von Relugolix treffen.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation ist eine Behandlung mit Relugolix kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Relugolix oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten sonstigen Bestandteile [1]. Es liegen keine belastbaren Informationen zur Häufigkeit vor, mit denen die Größe der Anteile jener Patientengruppen näher eingeschätzt werden kann. Es ist derzeit nicht davon auszugehen, dass Überempfindlichkeiten gegenüber einem der Wirkstoffe innerhalb der Zielpopulation verbreitet sind. Somit ist keine relevante Einschränkung der Anwendungshäufigkeit von Relugolix aufgrund von Kontraindikationen zu erwarten.

Raten an Therapieabbrüchen

Es bestehen derzeit keine Daten zu Raten an Therapieabbrüchen mit Relugolix im Versorgungsalltag in Deutschland. Für eine Einschätzung der Abbruchraten, wird die durchgeführte klinische Phase-III-Studie HERO betrachtet. Hier brachen insgesamt 11 % der Studienteilnehmer, die mit Relugolix behandelt wurden, die Studie vorzeitig ab [24].

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Relugolix kann sowohl stationär als auch ambulant angewendet werden. Eine stationäre Aufnahme ist zu keinem Zeitpunkt der Anwendung von Relugolix notwendig [1]. Daher ist zu erwarten, dass die Anwendung von Relugolix regelhaft im ambulanten Bereich stattfindet. Der Anteil der Patienten, die im stationären Bereich behandelt werden, ist daher als gering einzuschätzen. Eine genaue Quantifizierung ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich.

Prognostizierte Versorgungsanteile

Eine abschließende Angabe zu Versorgungsanteilen, die für Relugolix erwartet werden können, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Aufgrund der Vorteile von Relugolix kann jedoch ein hoher Versorgungsanteil erwartet werden. Die Anwendung von Relugolix erzielt im Vergleich zu GnRH-Rezeptor-Agonisten einen schnellen Wirkeintritt mit einem verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und ohne Testosteron Flare. Zudem ermöglicht die tägliche orale Einnahme von Relugolix im Vergleich zu den Depot-Formulierungen der übrigen

GnRH-Rezeptor-Agonisten bzw. -Antagonisten eine patientenfreundlichere Therapie ohne Nebenwirkungen einer Injektion und mit einer schnelleren Erholung des Testosteronspiegels nach Absetzen der Behandlung. Zudem sind Behandlungen wie eine intermittierende Androgendeprivation und eine kombinierte Androgenblockade mit Relugolix leichter und flexibler umzusetzen als mit bislang verwendeten Depot-Formulierungen.

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.

Aus den oben genannten Gründen ist eine Quantifizierung des Versorgungsanteils von Relugolix zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Folglich werden keine Änderungen der in Abschnitt 3.3.5 aufgeführten Jahrestherapiekosten pro Patienten angenommen.

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 Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt diente dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie der zVT zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer und der durchschnittliche Jahresverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden mit Hilfe der Angaben der jeweiligen Fachinformationen bzw. der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom ermittelt. Bei stationären Leistungen war die mittlere Verweildauer der abzurechnenden DRG maßgeblich.

Die Preisinformationen wurden für alle Arzneimittel durch eine Abfrage des ABDA-Artikelstamms (Stand: 01.10.2022) festgestellt. Der resultierende Apothekenverkaufspreis wurde auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für nichtmedikamentöse Therapien wurde auf die aktuelle Version des EBM (Stand: 3. Quartal 2022) bzw. auf den Fallpauschalenkatalog des Jahres 2022 zurückgegriffen.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Wirkstoffe zurückgegriffen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (vgl. Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Die Informationen über die Angaben zu Versorgungsanteilen basieren auf Ergebnissen aus den Studienprotokollen sowie auf der Fachinformation von Relugolix.

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. Accord Healthcare S.L.U. (2022): Orgovyx: EPAR - Product Information. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_de.pdf.
2. "Leitlinienprogramm Onkologie" der DKG e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe "und der AWMF e. V. (2021): S3-Leitlinie Prostatakarzinom – Version 6.2 – Oktober 2021. [Zugriff: 22.02.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (2021): OPS - Version 2022 - Systematisches Verzeichnis. [Zugriff: 16.08.2022]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Kodiersysteme/klassifikationen/ops/version2022/ops2022system.pdf_zip.html?nn=841246&cms_dlConfirm=true&cms_calledFromDoc=841246.
4. DRG-Research Group (2022): Webgrouper. [Zugriff: 16.08.2022]. URL: https://www.drg-research-group.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=112.
5. Ferring Pharmaceuticals A/S (2009): FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH (1998): Profact® Depot 9,45 mg; Fachinformation. Stand: März 2020 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

7. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH (1984): Profact® pro injectione/Profact® nasal; Fachinformation. Stand: August 2021 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. AstraZeneca GmbH (1996): Zoladex® 10,8 mg; Fachinformation. Stand: März 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. (2004): ELIGARD 22,5 mg (Leuprorelinacetat) Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2021 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Medipha Santé (2010): Pamorelin® LA 22,5 mg; Fachinformation. Stand: November 2021 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. ratiopharm GmbH (2007): Bicalutamid-ratiopharm® 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Janssen-Cilag International NV (2019): Erleada® 60 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Zentiva Pharma GmbH (2022): Abirateron Zentiva® 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2022. [Zugriff: 04.10.2022]. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/abirateron-zentiva/fi_abirateron-zentiva-500mg.pdf.
14. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA (2016): Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: August 2021 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Astellas Pharma Europe B. V. (2013): Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2022 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. [Zugriff: 15.08.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2022. [Zugriff: 05.10.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2022): Vergütung ärztlicher und psychotherapeutischer Leistungen, Orientierungswert 2022. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://www.kbv.de/html/honorar.php>.
19. InEK GmbH (2021): Fallpauschalen-Katalog gemäß § 17b Absatz 1 Satz 4 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, Katalog ergänzender Zusatzentgelte gemäß § 17b Absatz 1 Satz 7 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes, Pflegeerlöskatalog gemäß § 17b Absatz 4 Satz 5 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/10834/file/Fallpauschalenkatalog_2022_20211123.pdf.
20. GKV-Spitzenverband (2022): Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2022. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <https://www.gkv->

- [spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2022.pdf](http://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2022.pdf).
21. axcount Generika GmbH (2016): Bicalutamid axcount 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 17.08.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 22. GKV-Spitzenverband (2009): Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf.
 23. GKV-Spitzenverband (2021): Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2021-11-01_Gesamtversion_der_Anlage_3_zur_Hilfstaxe.pdf.
 24. Myovant Sciences GmbH (2021): CLINICAL STUDY REPORT (final analysis), MVT-601-3201. HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Relugolix wurden der aktuellen Fachinformation von Relugolix entnommen [1]. Dafür wurde der gesamte Abschnitt 4 („Klinische Angaben“) berücksichtigt.

4.1 Anwendungsgebiete

Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem, hormonsensitivem Prostatakarzinom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Orgovyx ist von einem in der medizinischen Behandlung von Prostatakarzinom erfahrenen Facharzt einzuleiten und zu überwachen.

Dosierung

Die Behandlung mit Orgovyx sollte mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg (3 Tabletten) am ersten Tag eingeleitet werden, gefolgt von einer Dosis von 120 mg (eine Tablette), die einmal täglich etwa zur gleichen Zeit eingenommen wird.

Da Relugolix keinen Testosteronanstieg induziert, ist die zusätzliche Gabe eines Antiandrogens zu Beginn der Therapie zum Schutz vor Testosteronanstieg nicht erforderlich.

Dosisanpassung bei Anwendung mit P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit oralen P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitoren ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, sollte Orgovyx zuerst eingenommen werden und die Einnahme mindestens 6 Stunden auseinander erfolgen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Die Behandlung mit Orgovyx darf für bis zu 2 Wochen unterbrochen werden, wenn eine Kurzzeitbehandlung mit einem P-gp-Inhibitor erforderlich ist.

Dosisanpassung bei Anwendung mit kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit kombinierten P-gp- und starken Cytochrom P450 (CYP)3A-Induktoren ist zu vermeiden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, ist die Dosis von Orgovyx auf 240 mg einmal täglich zu erhöhen. Nach Absetzen des kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktors ist die Anwendung der

empfohlenen Dosis von 120 mg Orgovyx einmal täglich weiterzuführen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Ausgelassene Dosen

Wird eine Dosis ausgelassen, muss Orgovyx eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Wenn die Einnahme von Orgovyx um mehr als 12 Stunden versäumt wird, darf die versäumte Dosis nicht nachgeholt werden und die reguläre Einnahme ist am nächsten Tag fortzusetzen.

Wenn die Behandlung mit Orgovyx für mehr als 7 Tage unterbrochen wird, ist Orgovyx mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg am ersten Tag erneut einzuleiten, gefolgt von einer Dosis von 120 mg einmal täglich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet der Behandlung von fHSPC keinen relevanten Nutzen von Orgovyx bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Orgovyx kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Tabletten sollten nach Bedarf mit etwas Flüssigkeit eingenommen und als Ganzes geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkung hinsichtlich einer Verlängerung des QT / QTc-Intervalls

Eine ADT kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), ist von den Ärzten vor der Einleitung der Behandlung mit Orgovyx das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes zu bewerten.

Eine eingehende QT / QTc-Studie zeigte, dass keine intrinsische Auswirkung von Relugolix hinsichtlich einer Verlängerung des QTc-Intervalls besteht (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Herz-Kreislauf-Erkrankung

Über Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Myokardinfarkt und Schlaganfall wurde in der medizinischen Fachliteratur bei Patienten unter ADT berichtet. Daher sind sämtliche kardiovaskulären Risikofaktoren zu berücksichtigen.

Veränderungen der Knochendichte

Die langfristige Suppression von Testosteron bei Männern, die sich einer Orchiectomie unterzogen haben oder die mit einem GnRH-Rezeptor-Agonisten oder GnRH-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, geht mit einer verminderten Knochendichte einher. Eine verringerte Knochendichte führt bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren möglicherweise zu Osteoporose und einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit bekannten oder vermuteten Leberfunktionsstörungen wurden nicht in klinische Langzeitstudien zu Relugolix eingeschlossen. Leichte, vorübergehende Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) wurden zwar beobachtet, gingen jedoch nicht mit einem Anstieg des Bilirubins oder mit klinischen Symptomen einher (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Während der Behandlung wird eine Überwachung der Leberfunktion bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Leberfunktionsstörungen empfohlen. Die Pharmakokinetik von Relugolix bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Schwere Nierenfunktionsstörung

Die Exposition gegenüber Relugolix ist bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise um das bis zu 2-fache erhöht (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da keine niedrigere Dosis von Relugolix zur Verfügung steht, ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung bei der Anwendung einer einmal täglichen Dosis von 120 mg Relugolix Vorsicht geboten. In welcher Menge Relugolix durch eine Hämodialyse entfernt wird, ist nicht bekannt.

Überwachung des prostataspezifischen Antigens

Die Wirkung von Orgovyx sollte anhand klinischer Parameter und der Spiegel des PSA im Serum überwacht werden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglicher Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Exposition von Relugolix

P-gp-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx und oralen P-gp-Inhibitoren ist zu vermeiden. Relugolix ist ein P-gp-Substrat (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Bei gleichzeitiger Anwendung einer Dosis von 120 mg Relugolix nach Anwendung von 500-mg-Dosen Erythromycin 4-mal täglich über 8 Tage, einem P-gp- und moderaten CYP3A-Inhibitor, waren die Area under the curve (AUC) der Plasmakonzentration-Zeit-Funktion und die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Relugolix aufgrund der Hemmung des intestinalen P-gp durch Erythromycin um das 3,5-fache bzw. 2,9-fache erhöht, wodurch sich die orale Bioverfügbarkeit von Relugolix erhöhte. Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit anderen oralen P-gp-Inhibitoren kann ebenfalls die AUC und C_{max} von Relugolix erhöhen, wodurch das Risiko für Nebenwirkungen in Verbindung mit Orgovyx steigt. Zu den Arzneimitteln, die orale P-gp-Inhibitoren sind, gehören bestimmte Antiinfektiva (z. B. Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Gentamicin, Tetracyclin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Antihypertensiva (z. B. Carvedilol, Verapamil), Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin), Arzneimittel gegen Angina pectoris (z. B. Ranolazin), Ciclosporin, Proteaseinhibitoren des humanen Immundefizienzvirus oder des Hepatitis-C-Virus (z. B. Ritonavir, Telaprevir).

Wenn eine gleichzeitige Anwendung mit ein- oder zweimal täglich oral einzunehmenden P-gp-Inhibitoren (z. B. Azithromycin) unvermeidlich ist, ist Orgovyx zuerst einzunehmen, der P-gp-Inhibitor 6 Stunden danach, und die Patienten sollten häufiger auf Nebenwirkungen überwacht werden. Alternativ kann die Behandlung mit Orgovyx für bis zu 2 Wochen unterbrochen werden, wenn eine Kurzzeitbehandlung mit einem P-gp-Inhibitor (z. B. für bestimmte Makrolid-Antibiotika) erforderlich ist. Wenn die Behandlung mit Orgovyx für mehr als 7 Tage unterbrochen wird, ist Orgovyx mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg am ersten Tag erneut einzuleiten, gefolgt von einer Dosis von 120 mg einmal täglich (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Kombinierte P-gp- und starke CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktoren ist zu vermeiden. Bei gleichzeitiger Anwendung einer 40-mg-Dosis Relugolix nach der einmal täglichen Anwendung von 600-mg-Dosen Rifampicin über 13 Tage, einem P-gp- und starken CYP3A-Induktor, waren die AUC und die C_{max} von Relugolix um 55 % bzw.

23 % vermindert. Dies ist auf die Induktion von intestinalem P-gp (und CYP3A) durch Rifampicin zurückzuführen, die zu einer Abnahme der oralen Bioverfügbarkeit von Relugolix führte. Die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit anderen kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktoren verringert möglicherweise ebenfalls die AUC und C_{max} von Relugolix und kann daher die therapeutische Wirkung von Orgovyx vermindern. Zu den Arzneimitteln, die kombinierte P-gp- und starke CYP3A4-Induktoren sind, gehören der Androgenrezeptor-Inhibitor Apalutamid, bestimmte Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital), Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), humanes Immundefizienzvirus- oder Hepatitis-C-Virus-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) und nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz).

Ist die gleichzeitige Anwendung nicht zu vermeiden, ist die Orgovyx-Dosis zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Nach Absetzen des kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Induktors ist die empfohlene Dosis Orgovyx einmal täglich weiterzuführen.

Sonstige Arzneimittel

Bei gleichzeitiger Anwendung von Relugolix mit Voriconazol (starker CYP3A-Inhibitor; 400-mg-Dosen zweimal täglich am ersten Tag, gefolgt von 200-mg-Dosen zweimal täglich über 8 Tage), Atorvastatin (80-mg-Dosen einmal täglich über 10 Tage) oder säure-reduzierenden Wirkstoffen wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik von Relugolix festgestellt. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Pharmakokinetik einer 5-mg-Einzeldosis Midazolam (sensitives CYP3A-Substrat) oder einer 10-mg-Einzeldosis Rosuvastatin (Breast Cancer Resistance Protein [BCRP]-Substrat) bei gleichzeitiger Anwendung mit Relugolix festgestellt. Auf Grundlage begrenzter Daten (n = 20) bei Männern, die in der Phase-III-Studie gleichzeitig eine 120-mg-Dosis Relugolix und 80- bis 160-mg-Dosen Enzalutamid (ein Hemmer des Androgenrezeptor-Signalwegs, der ein starker CYP3A-Induktor und P-gp-Inhibitor ist) für bis zu 266 Tage erhielten, änderten sich die Plasma-Talspiegel von Relugolix und die Testosteronkonzentrationen im Serum nicht in einem klinisch signifikanten Ausmaß, wenn Enzalutamid zur Relugolix-Monotherapie hinzugefügt wurde. Daher kann während der Kombinationsbehandlung die gleiche Dosis von Relugolix beibehalten werden.

Da eine ADT das QT-Intervall verlängern kann, ist die gleichzeitige Anwendung von Orgovyx mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder Torsade de Pointes auslösen können, wie Arzneimittel der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Antiarrhythmika, Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika usw. sorgfältig zu prüfen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Möglicher Einfluss von Relugolix auf die Exposition von anderen Arzneimitteln

Relugolix ist ein schwacher Induktor der CYP3A-vermittelten Metabolisierung. Bei gleichzeitiger Anwendung einer Einzeldosis von 5 mg Midazolam, einem sensitiven CYP3A-Substrat, nach einmal täglicher Gabe von 120 mg Orgovyx bis zum Erreichen des Steady State waren die AUC_{0-inf} und die C_{max} von Midazolam um 22 % bzw. 14 % verringert. Dies wird

nicht als klinisch bedeutsam betrachtet. Klinisch bedeutsame Auswirkungen auf andere CYP3A4-Substrate sind nicht zu erwarten; sollte jedoch eine Abnahme der therapeutischen Wirkung auftreten, können Arzneimittel (z. B. Statine) titriert werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Relugolix ist in vitro ein Inhibitor von BCRP. Bei gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin, einem BCRP- und OATP1B1-Substrat, nach einmal täglicher Anwendung von 120 mg Relugolix bis zum Erreichen des Steady State waren die AUC_{0-inf} und C_{max} von Rosuvastatin um 27 % bzw. 34 % verringert. Die Abnahme der Rosuvastatin-Exposition wird nicht als klinisch bedeutsam erachtet; Rosuvastatin kann jedoch titriert werden, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen. Die Wirkung von Relugolix auf andere BCRP-Substrate wurde nicht untersucht und die Bedeutung für andere BCRP-Substrate ist unbekannt.

Relugolix ist in vitro ein Inhibitor von P-gp, womit das Potenzial für eine klinisch relevante Hemmung von P-gp unter einer Relugolix-Dosis von 120 mg gegeben ist. Allerdings ist die in-vitro-Hemmwirkung geringer als die für BCRP festgestellte, sodass eine klinisch bedeutsame Wechselwirkung mit P-gp-Substraten nicht zu erwarten ist. Es wurden keine Studien zur Erfassung von klinischen Arzneimittelwechselwirkungen mit einem P-gp-Substrat durchgeführt.

In-vitro-Studien

CYP-Enzyme: Relugolix ist in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen weder ein Inhibitor von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4, noch ein Induktor von CYP1A2 oder CYP2B6.

Transportersysteme: Relugolix ist in klinisch relevanten Plasmakonzentrationen kein Inhibitor von OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2-K oder BSEP.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nicht für Frauen im gebärfähigen Alter angezeigt. Es darf nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten oder die stillen (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Empfängnisverhütung

Es ist nicht bekannt, ob Relugolix oder seine Metaboliten im Sperma enthalten sind. Ausgehend von tierexperimentellen Befunden und dem Wirkmechanismus ist während der Behandlung und bis zu 2 Wochen nach der letzten Orgovyx-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode erforderlich, wenn ein Patient mit einer Frau im gebärfähigen Alter Geschlechtsverkehr hat.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Relugolix bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die Exposition gegenüber Relugolix in der Frühphase der Schwangerschaft das Risiko für einen frühzeitigen Verlust der Schwangerschaft erhöht (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Auf Grundlage der

pharmakologischen Effekte können unerwünschte Wirkungen auf die Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden.

Stillzeit

Ergebnisse präklinischer Studien weisen darauf hin, dass Relugolix in die Milch laktierender Ratten übergeht (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Es liegen keine Daten zum Vorliegen von Relugolix oder seiner Metaboliten in der Muttermilch oder seinen Auswirkungen auf den gestillten Säugling vor. Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene / Kind können nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Ausgehend von tierexperimentellen Befunden und dem Wirkmechanismus kann Orgovyx die Fertilität bei Männern im fortpflanzungsfähigen Alter beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Orgovyx hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung und Schwindelgefühl sind sehr häufige (Ermüdung) und häufige (Schwindel) Nebenwirkungen, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen möglicherweise beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen während der Therapie mit Relugolix sind physiologische Auswirkungen einer Testosteronsuppression, einschließlich Hitzewallungen (54 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (30 %) und Ermüdung (26 %). Weitere sehr häufige Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Obstipation (jeweils 12 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 3-22 aufgelisteten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Die Nebenwirkungen sind innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen nach absteigendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-22: In der HERO-Studie gemeldete Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Anämie
Endokrine Erkrankungen	
Häufig	Gynäkomastie

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Schlaflosigkeit
	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schwindelgefühl
	Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	
Selten	Myokardinfarkt
Unbekannt	QT verlängert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.)
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hitzewallung
Häufig	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Diarrhoe ¹
	Obstipation
Häufig	Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hyperhidrosis
	Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ²
Gelegentlich	Osteoporose / Osteopenie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Häufig	Libido vermindert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung ³
Untersuchungen	
Häufig	Gewicht erhöht
	Glukose erhöht ⁴
	Triglyzerid erhöht ⁴
	Cholesterin im Blut erhöht ⁵
Gelegentlich	Aspartat-Aminotransferase erhöht
	Alanin-Aminotransferase erhöht ⁴
Quelle: [1]	
¹ Umfasst Diarrhoe und Kolitis.	
² Umfasst Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, Arthritis, muskuloskeletale Steifigkeit, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Wirbelsäulenschmerz und muskuloskeletale Beschwerden.	
³ Umfasst Ermüdung und Asthenie.	
⁴ Erhöhungen Grad 3/4, die durch die Überwachung mittels klinischer Laboruntersuchungen festgestellt wurden (siehe unten).	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Veränderungen der Laborwerte

Veränderungen der Laborwerte, die während der bis zu einjährigen Behandlung in der Phase-III-Studie (n = 622) beobachtet wurden, lagen bei Orgovyx und einem GnRH-Rezeptor-Agonisten (Leuprorelin), der als aktives Vergleichspräparat verwendet wurde, im selben Bereich. ALT- und / oder AST-Konzentrationen $> 3 \times$ obere Normgrenze wurden bei 1,4 % der Patienten, die vor der Behandlung normale Werte aufwiesen, nach der Behandlung mit Orgovyx[®] festgestellt. Ein Anstieg des ALT-Wertes auf Grad 3 / 4 wurde bei 0,3 % und des AST-Wertes auf Grad 3 / 4 bei 0 % der mit Orgovyx behandelten Patienten beobachtet. Keine Ereignisse waren mit erhöhtem Bilirubin assoziiert.

Die Hämoglobinkonzentration sank während einer Behandlungsdauer von bis zu 1 Jahr um 10 g/l. Eine deutliche Abnahme des Hämoglobins (≤ 105 g/l) wurde bei 4,8 % der mit Orgovyx behandelten Patienten festgestellt, wobei bei 0,5 % eine Abnahme auf Grad 3 / 4 zu verzeichnen war. Die Glukose stieg bei 2,9 % und die Triglyzeride bei 2,0 % der beobachteten Patienten auf Grad 3 / 4 an.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Für eine Überdosierung mit Orgovyx ist kein spezifisches Antidot bekannt. Im Falle einer Überdosierung ist Orgovyx abzusetzen und es sind allgemeine supportive Maßnahmen einzuleiten, bis die klinische Toxizität abnimmt oder abklingt, wobei die Halbwertszeit von 61,5 Stunden zu berücksichtigen ist. Nebenwirkungen im Falle einer Überdosierung wurden bisher nicht beobachtet; es ist zu erwarten, dass derartige Reaktionen den in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen ähneln würden. Es ist nicht bekannt, ob Relugolix durch Hämodialyse aus dem Körper entfernt wird.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (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.

Gemäß Annex I Ib des EPAR handelt es sich bei Relugolix um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation) [1].

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Für Relugolix liegt kein Annex IV zum EPAR vor [2].

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

Für Relugolix liegt kein Annex IV zum EPAR und somit auch keine abweichenden Anforderungen vor.

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.

Im EPAR zu Relugolix sind im Abschnitt des Risk-Management-Plans keine Maßnahmen zur Risikominimierung enthalten [3].

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

Für Relugolix sind im Abschnitt des Risk-Management-Plans keine Maßnahmen zur Risikominimierung enthalten und somit ergeben sich auch keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Derzeit existieren keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die von der Fachinformation oder dem RMP abweichen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben beziehen sich auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Orgovyx[®] sowie auf den EPAR einschließlich des Risk-Management-Plans.

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. Accord Healthcare S.L.U. (2022): Orgovyx: EPAR - Product Information. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_de.pdf.
2. EMA (2022): Orgovyx. [Zugriff: 21.06.2022]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orgovyx>.
3. EMA (2022): Orgovyx - Public Assessment Report. [Zugriff: 21.06.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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

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

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

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

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	PSA-Bestimmung	„Die Wirkung von Orgovyx sollte anhand klinischer Parameter und der Spiegel des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum überwacht werden“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
2	Echokardiographie	„Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von oder Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5), ist von den Ärzten vor der Einleitung der Behandlung mit Orgovyx das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes zu bewerten“ (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Nein
3	Untersuchung der Leberfunktion	„Während der Behandlung wird eine Überwachung der Leberfunktion bei Patienten mit bekannten oder vermuteten Leberfunktionsstörungen empfohlen“ (Seite 4, Abschnitt 4.4)	Nein
PSA: prostataspezifisches Antigen			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Orgovyx® ist August 2022 [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.

Alle ärztlichen Leistungen gemäß Fachinformation sind im aktuell gültigen EBM vollständig abgebildet.

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

Für die obenstehenden Angaben wurde die EBM-Version mit Stand 3. Quartal 2022 verwendet [2].

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

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

Entfällt, da alle erforderlichen ärztlichen Leistungen vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Accord Healthcare S.L.U. (2022): Orgovyx: EPAR - Product Information. [Zugriff: 17.08.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_de.pdf.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (2022): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2022. [Zugriff: 05.10.2022]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2022.pdf.