

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Olaparib (Lynparza®)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC,
bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist*

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

Stand: 13.01.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	32
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	38
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	73
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	92
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	94
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation.....	17
Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms anhand der TNM-Klassifikation	18
Tabelle 3-3: Histopathologisches Grading (Gleason-Score).....	18
Tabelle 3-4: Inzidenz (rohe Rate/100.000 Personen und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10-Code C61) in Deutschland.....	35
Tabelle 3-5: 25-Jahres-Prävalenz (rohe Rate/100.000 Personen und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10-Code C61) in Deutschland.....	36
Tabelle 3-6: Prognose zur Änderung der Inzidenz und 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in den Jahren 2023 bis 2028 in Deutschland	37
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	38
Tabelle 3-8: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2023.....	44
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	45
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	69
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	70
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	71
Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen	87
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	94
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	97

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relative 5-Jahres-Überlebensrate nach UICC-Stadium von Patienten mit einem Prostatakarzinom in den Diagnosejahren 2016-2018.....	14
Abbildung 3-2: Möglicher Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms mit abwechselnden Phasen des Tumorwachstums und zwischenzeitlicher Verlangsamung des Wachstums durch therapeutische Maßnahmen.....	19
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate von Männern mit Prostatakarzinom (ICD-10 C61) in Deutschland von 1999 bis 2018/2019, Prognose der altersstandardisierten Neuerkrankungsrate (Inzidenz) bis 2022.	33
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten von Männern mit Prostatakarzinom (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2017 und 2018.	34
Abbildung 3-5: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.....	40

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µM	Mikromolar
ADT	Androgendeprivationstherapie
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
ASAP	Atypische mikroazinäre Proliferation (Atypical Small Acinar Proliferation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code (Anatomical Therapeutic Chemical code)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area-Under-the-Curve)
AVP	Apotheken-Verkaufspreis
AWMF	Arbeitsgesellschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BEV-Variante 02	Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (Breast Cancer Susceptibility Gene)
bspw	Beispielsweise
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
C _{max}	Maximale Serumkonzentration (maximum serum concentration)
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration-Resistant Prostate Cancer)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DCO	Datenschnitt (Data Cut Off)
Destatis	Statistisches Bundesamt
d. h.	Das heißt
DHT	Dihydrotestosteron

Abkürzung	Bedeutung
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRU	Digital-rektale Untersuchung
EAU	Europäische Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	Externe Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy)
ECOG-PS	Leistungs- und Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status)
EPAR	European Public Assessment Report
EURD	European Union Reference Dates
e. V.	Eingetragener Verein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gBRCA	Keimbahn-BRCA-Mutation (germline BRCA)
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HDR	High-Dose-Rate
HRR	Homologe Rekombinationsreparatur
IC50	Mittlere inhibitorische Konzentration (half maximal Inhibitory Concentration)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10)
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
inkl.	Inklusive
ISUP	International Society of Urological Pathology
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
LDR	Low-Dose-Rate
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
Lutetium-177-PSMA	(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan prostata-spezifisches Membran Antigen
M	Metastase
MATE	Multidroge und Giftstoff-Extrusion (Multidrug And Toxin Extrusion)
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
N	Lymphknoten (Node)
ng	Nanogramm
NHA	Neue hormonelle Substanz (New Hormonal Agent)
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
OATP1B1	Organo-Anion-Transporter Polypeptid B1
OAT3	Organo-Anion-Transporter 3
OCT	Organo-Kation-Transporter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PARP	Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report
P-gp	P-Glykoprotein
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostataspezifisches Antigen

Abkürzung	Bedeutung
PSUR	Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
Ra-223	Radium-223-dichlorid
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
rPFS	Radiographisches progressionsfreies Überleben (radiographic Progression-Free Survival)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
STROSA	Standardized Reporting Of Secondary data Analyses
sog.	Sogenannte
T	Tumor
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour-Node-Metastasis)
u. a.	Unter anderem
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper Limit of Normal
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
VTE	Venöses thromboembolisches Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 16.12.2022 erfolgte die Zulassungserweiterung für Olaparib im folgenden Anwendungsgebiet: „Lynparza® wird angewendet in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC), bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist“ (1). Im vorliegenden Dossier wird „Abirateron“, soweit möglich, synonym für Abirateronacetat verwendet und die Kombination von Abirateron mit Prednison oder Prednisolon, soweit möglich, als „Abirateron“ ausgewiesen.

Für Olaparib+Abirateron mit Prednison oder Prednisolon wird der Zusatznutzen im Vergleich zu folgender zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet:

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

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).

Es fanden insgesamt zwei Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt (30.03.2022/28.09.2022, Beratungsanforderungen 2022-B-013/2022-B-190) (2, 3). Im Beratungsgespräch vom 30.03.2022 hat der G-BA für die folgende Population die entsprechenden Therapien als zVT festgesetzt:

Erwachsene Patienten mit mCRPC; Erstlinie:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen einer klinischen Studie werden seitens des G-BA folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Im Gegensatz zum im Beratungsgespräch adressierten Anwendungsgebiet kann im zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation prinzipiell auch eine Vorbehandlung im Stadium mCRPC erfolgt sein. Ferner gilt für das zugelassene Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation, dass nur Patienten infrage kommen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass die im Rahmen des Beratungsgesprächs bestimmte zVT in weiten Teilen auf das zugelassene Anwendungsgebiet übertragbar ist. Es gibt wenig gesicherte Erkenntnisse bezüglich einer optimalen Behandlung von bereits im Stadium mCRPC vorbehandelter Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (4-6). Dies trifft insbesondere auf eine Vorbehandlung mit neuen hormonellen Substanzen (New Hormonal Agent, NHA) im Stadium mCRPC zu. Gemäß Empfehlungen der deutschen S3-Leitlinie wird favorisiert, die spezifischen Empfehlungen zur Behandlung von Patienten ohne NHA-Vorthherapie im Analogieschluss gleichermaßen auch für bereits mit NHA vorbehandelte Patienten zu berücksichtigen, obgleich die Evidenz für dieses Patientenkollektiv limitiert ist (7). Dies steht auch im Einklang mit den Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch vom 28.09.2022, denen zufolge die obig genannte zVT gleichermaßen auf mCRPC-Patienten zutrifft, die in einem früheren Krankheitsstadium bereits mit NHA behandelt wurden (3).

Da chemotherapeutische Optionen, einschließlich Docetaxel, gemäß des im Anwendungsgebiet beschriebenen Patientenkollektivs ausscheiden, kommen unter Berücksichtigung der Versorgungsrealität und der jeweiligen Zulassungen grundsätzlich weiterhin die NHA Abirateron und Enzalutamid infrage (1, 8, 9). Das entspricht auch der Auffassung des G-BA aus dem Beratungsgespräch vom 28.09.2022, in dem ebenfalls eine Patientenpopulation ohne Indikation für eine Chemotherapie adressiert wurde (3).

In der Gesamtschau wird unter Berücksichtigung der Beratungsgespräche mit dem G-BA vom 30.03.2022/28.09.2022, aktueller Leitlinienempfehlungen, vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren sowie des jeweiligen Zulassungsstatus der einzelnen Wirkstoffe weiterhin folgende Therapie als sachgerechte zVT für das Anwendungsgebiet laut Fachinformation erachtet:

Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Im Rahmen einer klinischen Studie werden folgende Therapien als geeignete Komparatoren erachtet:

- **Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,**
- Enzalutamid.

Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle Androgendeprivations-therapie (ADT) fortgeführt wird, sofern bei Patienten keine beidseitige Orchiektomie durchgeführt wurde.

Da Olaparib im Anwendungsgebiet zusammen mit Abirateron verabreicht wird, müssen Patienten in der Zielpopulation prinzipiell für eine Therapie mit Abirateron infrage kommen. Die in der Zulassungsstudie PROpel verwendete Vergleichstherapie **Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon** wird im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für diesen Abschnitt wurden die Fachinformationen von Lynparza® (1), Zytiga® (8) und Xtandi™ (9), die Niederschriften zu den Beratungsgesprächen mit dem G-BA (2, 3) sowie die deutsche S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (7) herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation - Lynparza® 100 mg Filmtabletten/ Lynparza® 150 mg Filmtabletten [Stand 12/2022]. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-013, Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-190, Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. 2022.
4. Terada N, Maughan BL, Akamatsu S, Kobayashi T, Yamasaki T, Inoue T, et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol.* 2017;24(6):441-8.
5. Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT, Nadal R, Antonarakis ES. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate.* 2014;74(13):1278-85.
6. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(12):1730-9.
7. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, AWMF Registernummer: 043/022OL. 2021.
8. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation - Zytiga® 500 mg Filmtabletten [Stand 06/2022]. 2022.
9. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation - Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten [Stand 05/2022]. 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Übersicht zur Erkrankung

Das Prostatakarzinom ist mit etwa 65.200 Neuerkrankungen im Jahr 2018 (24,6% aller Krebsneuerkrankungen) die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Das Prostatakarzinom ist ursächlich für 12,0% aller Krebstodesfälle bei Männern und damit hinter dem Lungenkrebs die zweithäufigste Todesursache durch Krebs. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren (1).

Etwa zwei Drittel aller Prostatatumoren werden in einem frühen Stadium (Stadium I oder II der Union for International Cancer Control (UICC)-Klassifikation (siehe Abschnitt „Stadieneinteilung und Klassifikation“)) diagnostiziert, was vor allem auf die Verwendung spezifischer Früherkennungsmaßnahmen zurückzuführen ist (1, 2). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt für die Stadien I bis III bei ca. 100% und ist somit deutlich höher als bei vielen anderen Krebsarten. Bei später Diagnosestellung (UICC-Stadium IV) ist die Prognose jedoch deutlich schlechter. Für das metastasierte Stadium liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate nur noch bei 57% (siehe Abbildung 3-1) (1).

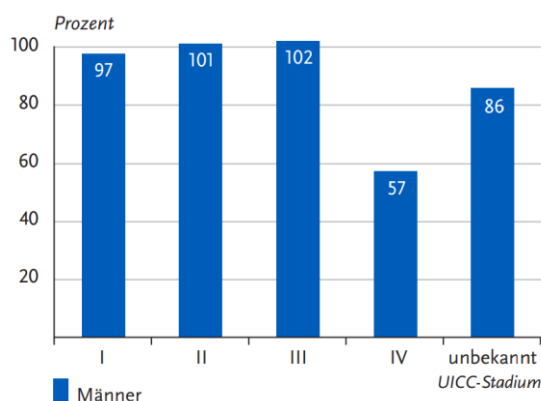


Abbildung 3-1: Relative 5-Jahres-Überlebensrate nach UICC-Stadium von Patienten mit einem Prostatakarzinom in den Diagnosejahren 2016-2018.

Da sich die relative Überlebensrate aus dem Quotienten des absoluten Überlebens der Patienten und dem erwarteten Überleben in der allgemeinen Bevölkerung gleichen Alters und Geschlechts berechnet, können Werte über 100% auftreten.

Quelle: (1).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate verlief nach einem Anstieg in den frühen 2000er-Jahren zwischen den Jahren 2011 und 2016 leicht rückläufig und ist seitdem relativ konstant. Die altersstandardisierte Sterberate hat sich im Gegensatz zu der Erkrankungsrate bis zum Jahr 2007 kontinuierlich verringert und verläuft seitdem annähernd stabil (1).

Pathogenese und Risikofaktoren

Die Entstehung des Prostatakarzinoms resultiert aus der Transformation von luminalen Zellen in einen malignen Phänotyp. Die Vorstufen des Prostatakarzinoms umfassen die hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypische mikroazinäre Proliferation (Atypical Small Acinar Proliferation, ASAP) (2).

Die genauen Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren sind weitestgehend unbekannt (1). Ein zunehmendes Alter gilt als wichtigster Risikofaktor für eine Erkrankung (1, 2). Vor dem 50. Lebensjahr tritt die Erkrankung nur selten auf. Für einen 35-jährigen Mann liegt das Risiko in den nächsten zehn Jahren zu erkranken unter 0,1%, während das eines 75-jährigen Mannes bei etwa 6% liegt (1).

Neben dem Alter sind auch genetische Veranlagungen als Risikofaktoren belegt (1, 2). So haben Männer ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, wenn Verwandte ersten Grades (z. B. Vater oder Bruder) an einem Prostatakarzinom erkrankt sind. Die Krankheitsentwicklung bei Familienmitgliedern in jüngeren Jahren, die Häufung von Krankheitsfällen in der Familie und eine größere genetische Übereinstimmung mit erkrankten Familienmitgliedern erhöhen das Risiko zusätzlich (2).

Weitere Risikofaktoren konnten zwar mit einer Erkrankung assoziiert werden, sind jedoch gemäß der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom nicht hinreichend belegt, nicht überzeugend genug oder aber nicht von klinischer Relevanz, um ein Statement oder eine Empfehlung abzuleiten (2). Neben lokal entzündlichen Prozessen, entweder in Form einer chronischen Prostatitis oder verursacht durch sexuell übertragbare Infektionen, werden auch ernährungsbedingte und sozioökonomische Faktoren als Risikofaktoren diskutiert. Letzteres ist beispielsweise durch regionsabhängige Unterschiede der Erkrankungsinzidenz abzuleiten: So erkranken afroamerikanische Männer häufiger als Männer kaukasischen Ursprungs, während Asiaten selten betroffen sind. Zusätzlich ist in Europa ein Nord-Süd-Gefälle zugunsten der Südeuropäer zu beobachten. Dies könnte unter anderem mit Ernährungsgewohnheiten zusammenhängen, da einer Kost reich an Phytoöstrogenen (enthalten in Soja) oder Lycopenen (enthalten in Tomaten) wiederum ein protektiver Effekt zugesprochen wird. Normalgewicht sowie ausreichende Bewegung könnten das Risiko einer Prostatakarzinomentwicklung verringern (1, 2).

Symptomatik und Diagnose

In den Frühstadien der Erkrankung verursacht das Prostatakarzinom selten Symptome und bleibt deswegen vom Patienten meist unerkannt. Erst wenn der Tumor gewachsen ist und auf die Harnröhre übergreift oder bei Bildung von Fernmetastasen außerhalb der Prostata (typischerweise im Knochen) kann sich die Erkrankung in folgender Symptomatik äußern (3-5):

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

Einige dieser Symptome erlauben allerdings keine eindeutige Unterscheidung zwischen einem Prostatakarzinom und einer gutartigen Prostatavergrößerung (benigne Prostatahyperplasie). Um abzuklären, ob es sich um eine gutartige oder maligne Veränderung handelt, sollte in jedem Fall der Arzt bzw. die Ärztin aufgesucht und eine diagnostische Untersuchung eingeleitet werden (3).

In der klinischen Praxis ergibt sich der Verdacht auf ein Prostatakarzinom oft im Rahmen der Früherkennung. Das gesetzliche Früherkennungsprogramm umfasst für Männer ab 45 Jahren einmal jährlich ein Anamnese-Gespräch, die Untersuchung der Geschlechtsorgane und der Lymphknoten in der Leiste sowie das Abtasten der Prostata vom Enddarm aus (digital-rektale Untersuchung (DRU)). Durch die DRU können jedoch nur oberflächlich gelegene und größere Karzinome ertastet werden, ungünstig gelegene oder kleine Veränderungen können zunächst unentdeckt bleiben (3).

Zusätzlich zu der gesetzlichen Früherkennung kann sich der Patient für die Untersuchung des prostataspezifischen Antigen (PSA)-Werts im Blut im Rahmen einer individuellen Gesundheitsleistung (IGeL) entscheiden. PSA, das nur in der Prostata produziert wird, dient als prädiktiver Marker für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms. Generell gilt: Je höher der PSA-Wert im Blut, desto wahrscheinlicher ist es, dass ein Tumor vorliegt. Sehr hohe Werte deuten außerdem auf eine fortgeschrittene Erkrankung mit Metastasen hin. Jedoch bedeutet ein erhöhter PSA-Wert nicht automatisch, dass eine Krebserkrankung vorliegt. Auch Infektionen der Harnwege und der Prostata sowie gutartige Veränderungen oder Druck auf die Prostata (durch Sport oder die DRU selbst) können hohe PSA-Werte bedingen. Ein unauffälliger PSA-Befund bedeutet weiterhin nicht, dass eine Krebserkrankung zu 100% ausgeschlossen werden kann (3).

Bei einer auffälligen Früherkennungsuntersuchung ist unabhängig vom PSA-Wert eine weitere Untersuchung in Form einer Biopsie (sog. Stanzbiopsie) angezeigt. Werden im Rahmen der Biopsie eine ausgedehnte hochgradige PIN (Nachweis in mindestens vier Gewebeproben), eine atypische mikroazinäre Proliferation oder ein isoliertes intraduktales Karzinom festgestellt, sollte eine erneute Biopsie nach sechs Monaten vorgenommen werden (2).

Stadieneinteilung und Klassifikation

Die Klassifikation der Krankheitsstadien erfolgt auf Basis der Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumour-Node-Metastasis, TNM)-Kriterien der UICC. Die Kriterien für die Definition eines Tumorstadiums sind die Ausdehnung des Tumors (T), der Grad des Befalles von Lymphknoten (N) und das Vorliegen von Fernmetastasen (M). Die Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich in Stadium IV der Erkrankung, welches durch das Vorhandensein von Metastasen gekennzeichnet ist. Tabelle 3-1 zeigt die Kriterien der TNM-Klassifikation und Tabelle 3-2 zeigt die UICC-Stadieneinteilung für das Prostatakarzinom.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation

Klassifikation	Beschreibung
T-Klassifikation	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist: • T1a: Tumor zufälliger histologischer Befund in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes • T1b: Tumor zufälliger histologischer Befund in $> 5\%$ des resezierten Gewebes • T1c: Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor ist tastbar und begrenzt auf Prostata ^a : • T2a: Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger • T2b: Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens • T2c: Tumor befällt beide Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel ^b : • T3a: Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalbes • T3b: Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
N-Klassifikation	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Klassifikation	Beschreibung
M-Klassifikation	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen: • M1a: Nichtregionäre(r) Lymphknoten • M1b: Knochen • M1c: Andere Lokalisationen
Datenquelle: (6). a: Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert. b: Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 3-2: UICC-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms anhand der TNM-Klassifikation

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknotenstatus (N)	Metastasen (M)
I	T1, T2a	N0	M0
II	T2b, T2c	N0	M0
III	T3, T4	N0	M0
IV	Jedes T	N1	M0
	Jedes T	Jedes N	M1
Datenquelle: (6). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Neben der TNM-Klassifikation stellt der Gleason-Score einen prognostischen Faktor dar, der den Differenzierungsgrad des Tumors beschreibt. Der Gleason-Score ist das weltweit etablierte Gradierungssystem beim Prostatakarzinom. Bei dieser histologischen Beurteilung eines Präparats wird der Grad der morphologischen Entdifferenzierung zu Form und Aufbau der Prostatadrüsen in gesundem Gewebe festgestellt. Die Befunde werden in fünf Muster eingeteilt, von denen Prostatakarzinome die Gleason-Muster 3, 4 oder 5 bilden können (siehe Tabelle 3-3) (7, 8).

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

WHO/ISUP-Gruppe	Gleason-Score	Gleason-Muster
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4 oder 3+5 oder 5+3
5	9-10	4+5 oder 5+4 oder 5+5
Datenquelle: (7, 8). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Bei der Gleason-Gradierung begutachtet ein Pathologe das entnommene Tumorgewebe unter dem Mikroskop und ordnet jeder einzelnen Drüsenstruktur ein Gleason-Muster zu. Er schätzt für jedes einzelne Areal (mikroskopisches Gesichtsfeld) ab, wie viel Prozent der Tumormasse Gleason 3, Gleason 4 und Gleason 5 aufweisen und führt am Ende die Ergebnisse aller beurteilten Areale „geschätzt“ zusammen. Basierend auf den prozentualen Anteilen der Gleason 3-, 4- und 5-Muster eines Tumors wird der Gleason-Score gebildet (7). Höhere Gleason-Scores weisen auf eine aggressivere Erkrankung hin.

Krankheitsverlauf

Das Prostatakarzinom hat meist einen langsamen Krankheitsverlauf (2). Ein beispielhafter Verlauf und mögliche therapeutische Maßnahmen sind in Abbildung 3-2 dargestellt.

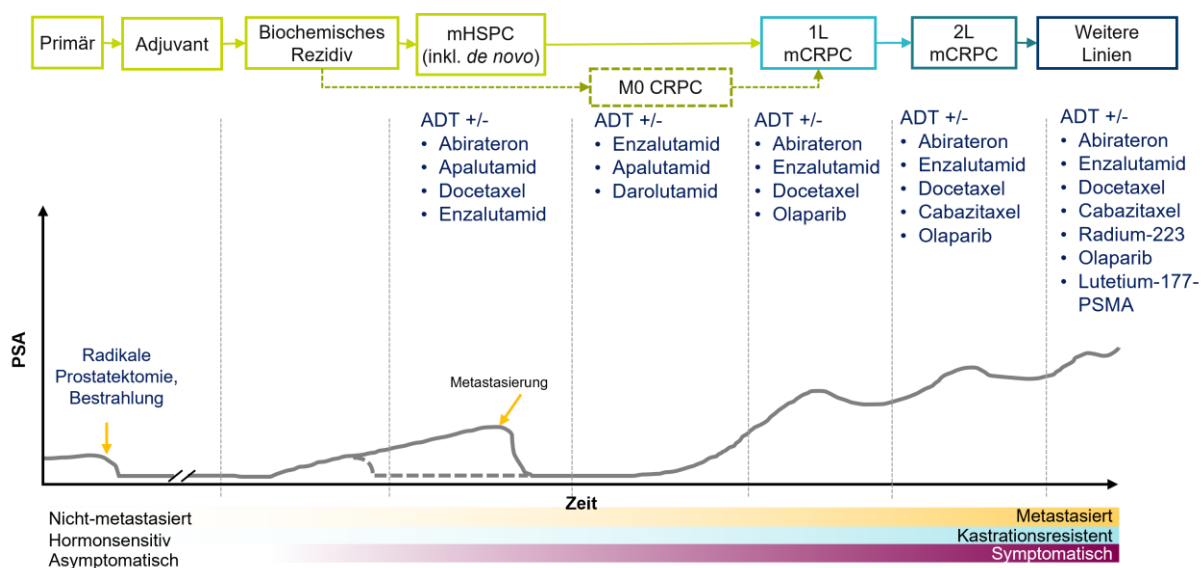


Abbildung 3-2: Möglicher Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms mit abwechselnden Phasen des Tumorwachstums und zwischenzeitlicher Verlangsamung des Wachstums durch therapeutische Maßnahmen.

Die spezifischen Zulassungen sind den jeweiligen Fachinformationen zu entnehmen.

Quelle: Modifiziert nach (9-18).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das Wachstum des Tumors wird hauptsächlich durch männliche Geschlechtshormone (Androgene) gefördert, die die Funktion und die Proliferation der Prostatazellen stimulieren. Essenziell hierfür ist das Hormon Testosteron, welches hauptsächlich in den Hoden, in kleinerem Maße aber auch in den Nebennieren produziert wird. Die Testosteronsekretion wird im Gehirn durch den Hypothalamus und die Hypophyse reguliert: Das Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH; veraltet auch Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)) bewirkt unter anderem die Freisetzung des Gonadotropins Luteinisierenden Hormons (LH) aus der Hypophyse in den Blutkreislauf. In den Hoden stimuliert das LH die Testosteronsynthese. Testosteron wird in der Prostata zu Dihydrotestosteron (DHT) verstoffwechselt, welches mit höherer Affinität als Testosteron an den Androgenrezeptor (AR) bindet. Wird den Prostatazellen die androgene Stimulation entzogen, resultiert dies in einem verlangsamten Wachstum und kann zum programmierten Zelltod führen (19).

Die Androgenabhängigkeit von Prostatazellen, insbesondere der entarteten Tumorzellen, wird im Rahmen der konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) für die Behandlung des Prostatakarzinoms genutzt. Die Produktion von Testosteron wird entweder durch eine bilaterale chirurgische Kastration (Entnahme des Hodengewebes: Orchiektomie) oder eine chemische Kastration unterbunden. Letzterem dienen GnRH-Agonisten oder -Antagonisten, die unter anderem die Freisetzung des Gonadotropins LH hemmen und somit die Testosteronsynthese in den Hoden verhindern. Neben der konventionellen Androgendeprivation kann jedoch auch eine Behandlung mit sog. Antiandrogenen der ersten Generation erfolgen. Diese inhibieren den Androgenrezeptor kompetitiv und verhindern somit dessen Stimulation (20).

Der Entzug von Androgenen als alleiniger Therapieansatz ist jedoch nur über einen gewissen Zeitraum wirksam. Bei nahezu allen Patienten stellt sich im Laufe der Behandlung (im Durchschnitt nach zwei bis drei Jahren) eine sogenannte Kastrationsresistenz ein, die sich entweder klinisch durch Metastasierung bzw. Progression des Primärtumors oder biochemisch in einer progressiven Erhöhung des PSA-Werts trotz eines Testosteronpegels auf Kastrationsniveau (<50 ng/dl) äußert (20). Die Kastrationsresistenz ist das Ergebnis der Entwicklung verschiedener Resistenzmechanismen des Tumors, wobei der Androgenrezeptor eine zentrale Rolle zu spielen scheint (20, 21). Um in diesem Zustand das Wachstum des Tumors weiter zu verlangsamen, kann die ADT beispielsweise um die Gabe von NHA oder einer Chemotherapie ergänzt werden. Da das Wachstum des Tumors nach Entwicklung einer Kastrationsresistenz jedoch nicht vollständig unterbunden werden kann, kommt es im Verlauf der Therapie zum weiteren Tumorprogress.

Therapie des Prostatakarzinoms

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

Primär kurative Therapie

Für Patienten mit einem **lokal begrenzten Prostatakarzinom**, einer guten körperlichen Verfassung und einer Lebenserwartung von über zehn Jahren stehen als potentiell kurative Therapien die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie oder die High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Verfügung. Abhängig vom Risikoprofil wird die Strahlentherapie mit einer adjuvanten ADT kombiniert, da die Kombinationstherapie in bestimmten Patientengruppen ein besseres Tumoransprechen zeigt (2, 22).

Für die Therapie des **lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms** sind die radikale Prostatektomie sowie die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer 24- bis 36-monatigen ADT die primären Therapieoptionen. Die perkutane Strahlentherapie kann individuell um weitere Therapiemaßnahmen, wie die adjuvante Strahlentherapie oder die ADT, ergänzt werden. Bei der Behandlung von Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils sollte bei Durchführung einer radikalen Prostatektomie ebenfalls die extendierte pelvine Lymphadenektomie durchgeführt werden (2).

Ein Prostatakarzinom im Frühstadium erfordert nicht unmittelbar die Einleitung einer kurativen Therapie, da der Krankheitsverlauf zumeist langsam ist. Unter Berücksichtigung bestimmter Tumorparameter des Patienten kann alternativ die aktive Überwachung (Active Surveillance) empfohlen werden. Wird im Rahmen der Überwachung eine Progression des Tumors festgestellt, sollten sich die Patienten anschließend einer aktiven Therapie unterziehen. Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von unter zehn Jahren sollte hingegen eine langfristige Beobachtung und sekundäre symptomorientierte Therapie (Watchful Waiting) statt einer aktiven Therapie erörtert werden (2).

Palliative Therapie

Ziele der palliativen Behandlung umfassen insbesondere die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von belastenden Symptomen (z. B. Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depression, sowie organbezogene Symptome und skelettale Ereignisse wie bspw. pathologische Frakturen und Rückenmarkskompression bei Wirbelkörperfrakturen), die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, die Vermeidung von Komplikationen sowie die Vermeidung einer Chemotherapie (2, 23).

Die Patienten im Anwendungsgebiet von Olaparib sind an einem mCRPC erkrankt. Kennzeichnend ist das gleichzeitige Vorliegen von Fernmetastasen und einer Kastrationsresistenz des Tumors. Dabei ist nicht ausschlaggebend, in welcher Reihenfolge Kastrationsresistenz oder Metastasierung aufgetreten sind. Denkbar ist z. B. eine Progression des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) zum mCRPC, oder des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC, metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer) zum mCRPC (24).

Ein lokales, hormonsensitives Prostatakarzinom spricht gemäß Definition zunächst auf den klassischen Androgenentzug an. Wenn nach initialer lokaler Behandlung unter aktiver Behandlung mit ADT der PSA-Spiegel ansteigt, liegt ein biochemisches Rezidiv oder auch PSA-Rezidiv vor und man spricht von Kastrationsresistenz (20). Kann in diesem Fall keine Metastasierung in der Bildgebung nachgewiesen werden, handelt es sich um ein nmCRPC. Sind in der Bildgebung hingegen Metastasen nachweisbar, befindet sich der Patient im Stadium des mCRPC (24).

Treten bei Patienten bereits bei Erstdiagnose Metastasen in der Bildgebung auf oder rezidivierend, während diese keinen Androgenentzug erhalten, liegt ein mHSPC vor (da noch kein Fortschreiten unter Androgenentzug stattfand) und es wird, unter Berücksichtigung aller therapeutisch relevanten Faktoren und des Patientenwunsches, eine systemische Therapie initiiert. Ist mittels Bildgebung ein Lokalrezidiv (neues Tumorgewebe in der Prostata/Prostataloge) nachweisbar, folgt die lokale Therapie mittels Strahlentherapie. Aus dem Stadium des mHSPC kann sich wiederum ein mCRPC entwickeln, wenn es unter Behandlung mit ADT zum Anstieg des PSA-Spiegels, also zur Kastrationsresistenz, kommt (24).

In diesen fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung (nmCRPC, mHSPC, mCRPC) kann das Tumorstadium durch eine palliative Therapie zwar verlangsamt, aber nicht dauerhaft aufgehalten werden (Abbildung 3-2) (2).

Die deutsche S3-Leitlinie gibt für die fortgeschrittenen Stadien keine strikte Therapieabfolge vor; die Therapieempfehlungen richten sich vielmehr nach dem Status des Tumors (hormonsensitiv bzw. kastrationsresistent), der Symptomatik und dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Vorhandensein und der Lokalisation von Metastasen, den Vortherapien und dem Ansprechen auf diese, den Komorbiditäten und dem Wunsch des Patienten (2).

Generell empfiehlt die S3-Leitlinie die konventionelle ADT als Hintergrund- bzw. Begleittherapie zu allen Behandlungsmodalitäten des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms (2). Im hormonsensitiven, metastasierten Stadium ist das Wachstum des Prostatakarzinoms weiterhin stark abhängig von Testosteron und reagiert sensitiv auf eine Androgendeprivation (19, 21). Auch nach Entwicklung einer Kastrationsresistenz, die sich im Laufe der Behandlungsdauer bei nahezu allen Patienten einstellt, sollte eine ADT als Begleittherapie weiter fortgeführt werden (2).

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Für die Behandlung des mHSPC stehen Kombinationstherapien aus ADT und den NHA Apalutamid, Enzalutamid, Abirateron (mit Prednison oder Prednisolon) oder der Chemotherapie Docetaxel (mit/ohne Prednison oder Prednisolon) zur Verfügung (2, 12, 13, 15, 25). Die Kombinationstherapie aus ADT und Abirateron sollte bei Patienten mit neu-diagnostiziertem (de novo) Hochrisiko-Karzinom angeboten werden. Als solches „Hochrisiko-Karzinom“ wurde die Konstellation aus mindestens zwei der drei Parameter Gleason-Score 8-10, mindestens drei Knochenmetastasen und viszerale Metastasen definiert (2, 15). Für eine Kombinationstherapie kommen gemäß S3-Leitlinie jedoch nur Patienten mit gutem Leistungs- und Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) 0-1) infrage. Die Therapieentscheidung sollte außerdem abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden (2).

Patienten, die nicht für eine Kombinationstherapie infrage kommen (z. B. ECOG-PS ≥ 2), soll eine ADT als alleinige Therapie angeboten werden. Die Therapie kann medikamentös oder operativ (Orchiektomie) erfolgen (2).

Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC)

Ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom ist definiert durch einen erneuten PSA-Anstieg oder eine radiologische Tumorprogression unter einer ADT bei Serumtestosteronspiegeln auf Kastrationsniveau (20, 21). Die S3-Leitlinie definiert die Kastrationsresistenz in Anlehnung an die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology, EAU) wie folgt (2, 26, 27):

Eine Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder bilaterale Orchiektomie und Serum-Testosteronspiegel <50 ng/dl und

- Biochemische Progression (PSA-Anstieg in drei aufeinander folgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand, die zwei Anstiege um 50% über Nadir ergeben, und ein PSA-Wert >2 ng/ml)

oder

- Radiologische Tumorprogression (Auftreten von ≥ 2 neuen Läsionen auf einem Knochenscan oder Progression der Erkrankung des Weichteilgewebes gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)-Kriterien) (28, 29).

Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)

Die Kastrationsresistenz bei Abwesenheit von Metastasen (M0 gemäß TNM-Klassifikation nach Knochenszintigrafie oder Computertomographie (CT)-Scan) folgt auf den frühzeitigen und langen Einsatz einer ADT bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom (30). Für die Behandlung des nmCRPC liegt eine Zulassung für die NHA Enzalutamid, Darolutamid und Apalutamid vor (12, 13, 16). Diese Arzneimittel sollten gemäß der deutschen S3-Leitlinie als Optionen für Patienten mit einem nmCRPC und hohem Risiko für eine Krankheitsprogression berücksichtigt werden (2, 30). Die konventionelle ADT bleibt trotz Entwicklung einer Kastrationsresistenz des Tumors ein wichtiger Bestandteil der Therapie und wird als Hintergrund- bzw. Begleittherapie fortgeführt (2).

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Kennzeichnend für das mCRPC ist das gleichzeitige Vorliegen von Metastasen und einer Kastrationsresistenz des Tumors. Neben der Fortführung der ADT, die als Hintergrund- bzw. Begleittherapie für alle mCRPC-Patienten empfohlen wird, steht eine Reihe weiterer systemischer Behandlungsoptionen zur Behandlung des mCRPC zur Verfügung. Diese umfassen gemäß der deutschen S3-Leitlinie die NHA Abirateron und Enzalutamid, Chemotherapien mit Docetaxel oder Cabazitaxel (Cabazitaxel nach Docetaxel-Vorthherapie), Olaparib als Monotherapie bei Patienten mit Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen (BRCA, Breast Cancer Susceptibility Gene) 1/2-Mutation nach NHA-Vorthherapie, eine Radioligandentherapie mit Radium-223 bei symptomatischer und ausschließlich ossärer Metastasierung, eine Radioligandentherapie mit (177Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat prostata-spezifisches Membran Antigen (Lutetium-177-PSMA) bei PSMA-positiven Patienten nach taxanbasierter Chemotherapie sowie Maßnahmen der supportiven Therapie.

Die Behandlung des mCRPC richtet sich prinzipiell nach der Ausprägung der Krankheitssymptomatik, den Vortherapien (Wechsel des Wirkprinzips), dem Allgemeinzustand des Patienten, der Lokalisation und Art von Metastasen (Lymphknoten, Knochen- bzw. Viszeralmetastasen), den Komorbiditäten und dem Patientenwunsch sowie dem BRCA1/2-Mutationsstatus. Die Empfehlungen zur Behandlung des mCRPC in der S3-Leitlinie orientieren sich insbesondere an der Symptomatik der Patienten aufgrund des spezifischen Designs der entsprechenden Zulassungsstudien (2).

Patienten mit asymptomatischer oder mild symptomatischer und progredienter Erkrankung können sich entweder zur alleinigen Fortführung einer ADT entscheiden, oder sie können nach Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung auf Abirateron, Enzalutamid oder Docetaxel wählen. Das Fortschreiten einer metastasierten Erkrankung beim mCRPC wird als Kontinuum gesehen, ein Schwellenwert zur Umstellung der Therapie ist derzeit nicht definiert. Daher ist die Entscheidung über die Umstellung einer ADT zu weiterführenden Therapiemaßnahmen patientenindividuell zu treffen. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sowie der Patientenwunsch sollen dabei berücksichtigt werden (2).

Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung und gutem Leistungs- und Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) soll gemäß S3-Leitlinie als Erstlinientherapie eine systemische Therapie mit Abirateron, Enzalutamid oder Docetaxel angeboten werden. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass in den Zulassungsstudien von Abirateron und Enzalutamid nur Patienten mit asymptomatischer oder mild symptomatischer Erkrankung eingeschlossen wurden, was auch in den entsprechenden Zulassungen gemäß Fachinformationen abgebildet ist (12, 15). Bei Bedarf können den Patienten zusätzlich symptombezogene und supportive Therapien angeboten werden (2).

Bei Patienten mit reduziertem Leistungs- und Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 2) soll hauptsächlich eine symptombezogene Therapie angeboten werden, da diese Patientenpopulation eine eingeschränkte Behandlungsfähigkeit aufweist. Die symptombezogene Therapie kann bei entsprechender Eignung um eine systemische Therapie (Abirateron, Enzalutamid, Chemotherapie oder Steroide) ergänzt werden (2).

Die Therapieentscheidung für Folgetherapien im mCRPC nach Versagen der vorherigen Behandlungen richtet sich ebenfalls nach dem Therapieziel auf der Basis einer konsentierten Entscheidung zwischen Patient und Arzt bzw. Ärztin, die auch die Vortherapie berücksichtigt (Wechsel des Wirkprinzips) und sorgfältig zwischen Nutzen und potenziellem Schaden abwägen sollte (2).

Patienten im Stadium mCRPC, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA (Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid oder Darolutamid) umfasste, progredient ist, steht bei Vorliegen einer BRCA1/2-Mutation eine Therapie mit dem Poly(Adenosindiphosphat-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor Olaparib zur Verfügung (2, 11). Für mCRPC-Patienten, die sowohl mit NHA als auch mit Docetaxel vorbehandelt wurden, besteht ein weiterer Therapieansatz in der Anwendung einer Chemotherapie mit Cabazitaxel (2, 14). Darüber hinaus hat sich in der klinischen Praxis, trotz limitierter Evidenzgrundlage, auch die NHA-NHA-Abfolge etabliert, unter anderem auf Grund der einfachen oralen Verabreichung und des guten Sicherheitsprofils der Wirkstoffe (31). Insgesamt gibt es jedoch bisher wenig gesicherte Erkenntnisse über die beste Therapieabfolge nach NHA-Vorbehandlung. Hinsichtlich spezifischer Empfehlungen wird in der S3-Leitlinie ausgeführt, dass ein Analogieschluss bestehender Erkenntnisse auf mit NHA vorbehandelte Patienten favorisiert wird, und die Empfehlungen wurden entsprechend abgefasst (2).

Für Patienten, die unter der Chemotherapie mit Docetaxel einen Progress erleiden, stehen bei Vorliegen eines guten Allgemeinzustandes Abirateron, Enzalutamid oder Cabazitaxel zur Verfügung (2, 12, 14, 15). Bei Bedarf kann eine symptombezogene und supportive Therapie ergänzend angeboten werden (2). Bei solchen Patienten, die zusätzlich symptomatische Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen aufweisen und mindestens zwei vorausgehende systemische Therapieoptionen in dieser Indikation erhielten oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, kann Radium-223 eingesetzt werden (2, 17). Auch eine erneute Docetaxel-Therapie ist möglich, wenn die Patienten gut und mit wenig Nebenwirkungen auf die Vorbehandlung angesprochen haben. Diese Entscheidung ist jedoch individualisiert zu treffen und folgt keinen definierten Kriterien (2).

Bei Patienten, die unter der Chemotherapie mit Docetaxel einen Progress erleiden und einen reduzierten Allgemeinzustand vorweisen, kann zusätzlich zur symptombezogenen Therapie optional Abirateron, Enzalutamid, eine Chemotherapie oder Steroide angeboten werden (2).

Prognose

Im Allgemeinen ist die Prognose für das Prostatakarzinom günstig. Die relative 5- bzw. 10-Jahres-Überlebensrate, welche die krebisbedingte Sterblichkeit in Relation zur Sterblichkeit in der allgemeinen Bevölkerung abbildet, liegt bei 89% bzw. 88% und verdeutlicht die vergleichsweise niedrige krankheitsspezifische Mortalität (1). Dies begründet sich zum Teil darin, dass knapp zwei Drittel aller Tumoren im Frühstadium (UICC-Stadium I/II) diagnostiziert werden (1, 2). Patienten mit einer niedrigen Lebenserwartung (<10 Jahre) müssen sich bei einem Karzinom im Frühstadium nicht zwangsläufig unmittelbar nach Diagnosestellung einer Therapie unterziehen, da das Prostatakarzinom abhängig vom Grad der Aggressivität auch einen sehr langsamen Krankheitsverlauf nehmen kann. Oftmals versterben diese Patienten aufgrund anderer Ursachen, ohne jemals eine krankheitsspezifische Symptomatik zu entwickeln (2). Überschreitet der Tumor jedoch die Organgrenze und bildet Fernmetastasen (UICC-Stadium IV), ist die Prognose vergleichsweise ungünstig. Im metastasierten Stadium beträgt die relative 5-Jahres-Überlebensrate nur noch 57% (1). Die Behandlung hat in diesem Fall einen rein palliativen Anspruch (2).

Im Allgemeinen besteht bei einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung eine bessere Prognose hinsichtlich des Überlebens. Eine schlechtere Prognose besteht für symptomatische mCRPC-Patienten. Dies ist vor allem auf die meist weiter fortgeschrittene Erkrankung und die dadurch schwieriger gewordene Behandlung zurückzuführen (32-34).

Zielpopulation

Die Zielpopulation von Olaparib+Abirateron mit Prednison oder Prednisolon umfasst erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Die Patienten befinden sich im UICC-Stadium IV mit einem M1 und/oder N1-Status, der gemäß TNM-Klassifikation das Vorliegen von Metastasen kennzeichnet. In diesem Stadium hat die Behandlung des Prostatakarzinoms einen rein palliativen Anspruch (2).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapeutischer Bedarf in der Behandlung des mCRPC

Das Prostatakarzinom ist bei frühzeitiger Diagnose in der Regel mit einer günstigen Prognose verbunden. Etwa zwei Drittel aller Tumoren können in einem frühen Stadium detektiert werden, und diese Patienten können von einer kurativen Behandlung profitieren (1, 2). Nach Entwicklung einer Kastrationsresistenz und einer metastasierten Erkrankung ist jedoch trotz beachtlicher therapeutischer Fortschritte ein kurativer Therapieansatz nicht verfügbar (2). Für diese Patientengruppe besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf, verbunden mit einer hohen Krankheitslast.

Nahezu alle Männer mit einem metastasierten Prostatakarzinom entwickeln mit voranschreitendem Verlauf der Erkrankung eine Resistenz gegen primäre Optionen der ADT (20, 21), einer grundlegenden Säule der Therapie des Prostatakarzinoms (2). Diese Kastrationsresistenz ist das Ergebnis der Entwicklung verschiedener Resistenzmechanismen des Tumors, wobei der Androgenrezeptor eine zentrale Rolle zu spielen scheint (20, 21). Das Fortschreiten der Erkrankung bei wenig verbleibenden Therapieoptionen bedingt eine unweigerliche Einschränkung der Lebensqualität der Patienten. Neben den therapieassoziierten Nebenwirkungen der Hormon-, Strahlen- oder Chemotherapie verursacht das Tumorwachstum eine Verschlechterung bereits bestehender Symptome bzw. den Übergang von einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf in einen meist ausgeprägten symptomatischen Krankheitsverlauf.

Besonders belastend für die Patienten sind Knochenmetastasen, die bei 70-90% aller Patienten mit einem mCRPC im Krankheitsverlauf auftreten. Knochenmetastasen bedingen skelettale Ereignisse, zu denen u. a. Knochenfrakturen oder spinale Kompression zählen, die zu einer Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten beitragen (35-37). Diese führen zur Schmerzentwicklung im unteren Rückenbereich (Kreuzgegend), in Becken, Hüften oder Oberschenkeln (Ischiasschmerzen) (3, 4) und erfordern ggf. einen zusätzlichen chirurgischen Eingriff oder Bestrahlung zur Schmerzkontrolle (37). Dies resultiert in einer deutlich eingeschränkteren Mobilität der Patienten und der Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Darüber hinaus erschweren weitere Symptome wie z. B. vermehrter Harndrang, Schwierigkeiten beim Wasserlassen oder bei der Darmentleerung oder schwacher oder unterbrochener Harnfluss deutlich den Alltag der Patienten (3, 4).

In diesem späten Stadium der Erkrankung üben diese Faktoren unweigerlich einen Einfluss auf die mentale Verfassung der Patienten aus und führen zu vermehrten Angstgefühlen und Depressionen sowie krebbedingten Gesundheitssorgen. Zu den häufigsten Sorgen von Patienten mit einem Prostatakarzinom gehören z. B. die Sorge, dass ein aktuelles Symptom auf ein Wiederauftreten des Krebses hinweist, die Angst vor einem Krankheitsprogress und vor den möglichen Ergebnissen weiterer Tumortests in der Zukunft sowie die Sorge vor dem Auftreten einer neuen, anderen Krebserkrankung (38). Hinzu kommt für viele der Verlust der Rolle in der Familie und sozialen Gefügen, die aufgrund von Arbeitsunfähigkeit oder Verlust der Selbstständigkeit empfunden wird. Studien zeigen, dass der Erhalt oder die Verbesserung der Lebensqualität einen sehr wichtigen Faktor für die Therapieentscheidung bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom darstellt. An erster Stelle steht für die Patienten dabei die Kontrolle der Knochenschmerzen. Ebenfalls ist es für viele Patienten ein wichtiges Kriterium, eine Chemotherapie zu vermeiden oder möglichst lang hinauszuzögern und ob eine Therapie oral im Gegensatz zu einer intravenösen Gabe verabreicht werden kann (23, 39). Dies deckt sich auch mit Untersuchungen, die Hinweise darauf geben, dass die Lebensqualität zumindest unter der Therapie mit den NHA von den Patienten besser eingeschätzt wird als unter einer Chemotherapie (40, 41).

Als therapeutischer Ansatz sind NHA eine wirksame Option im CRPC, da sie verschiedene Stellen des AR-Signalwegs blockieren und so das Tumorwachstum verlangsamen können (12, 13, 15, 16). Derzeit kommen die NHA Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid in verschiedenen Stadien der Erkrankung zum Einsatz (12, 13, 15, 16). Die Erweiterung der Zulassungen und die Nutzung von NHA in früheren Erkrankungsstadien des Prostatakarzinoms, z. B. für die Behandlung des nmCRPC oder mHSPC, erhöhen den Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapieoptionen in späteren Erkrankungsstadien wie dem mCRPC, die über die Inhibition des AR-Signalwegs hinaus wirken (42).

NHA konnten in mehreren Stadien des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens zeigen. Im Verlauf der NHA-Therapie tritt jedoch bei nahezu allen Patienten eine Resistenz gegenüber dieser Therapiemodalität auf (43, 44). In der Erstlinientherapie des mCRPC mit einem NHA profitieren ungefähr 60-70% der Patienten im Median für 12-18 Monate von der Therapie (31).

Nach Fortschreiten der Erkrankung auf diesen therapeutischen Wirkansatz ist das Ansprechen auf andere Arzneimittel dieser Substanzklasse vermindert, und die therapeutischen Optionen sind deutlich limitierter. Hinsichtlich der optimalen Therapiesequenz nach NHA liegt insgesamt nur wenig gesicherte Evidenz vor. So konnte z. B. in retrospektiven Studien mit einer Enzalutamid- nach einer Abirateron-Therapie ein geringeres PSA-Ansprechen erzielt werden als in der Erstlinientherapie. Ähnliches scheint für eine Behandlung mit Abirateron nach Enzalutamid zu gelten (45, 46). Eine aktuellere Phase-II-Studie deutet jedoch auf einen größeren klinischen Nutzen mit einer Sequenzstrategie aus Abirateron und anschließend Enzalutamid im Vergleich zur entgegengesetzten Behandlungssequenz hin (47). Die Phase-III-Studien PROfound und CARD zeigen wiederum eine Überlegenheit von Olaparib bzw. Cabazitaxel gegenüber einer erneuten NHA-Gabe nach Progress unter NHA. Daher empfiehlt die S3-Leitlinie den Wechsel des Wirkprinzips für NHA vorbehandelte Patienten. Im klinischen Alltag werden diese Substanzen in wechselnder Sequenz eingesetzt, und die optimale Therapieabfolge bleibt unklar (2, 30, 31).

Der Wechsel von einer NHA auf eine taxanhaltige Chemotherapie wie Docetaxel oder Cabazitaxel kann eine patientenindividuell sinnvolle Option darstellen. Viele Patienten mit mCRPC sind jedoch aufgrund von Komorbiditäten wie schlechter Leber- oder Nierenfunktion oder verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit nicht für eine taxanhaltige Chemotherapie geeignet. Insbesondere für diese Patienten ist aufgrund des Sicherheitsprofils, der Möglichkeit der oralen Verabreichung sowie mangels alternativer therapeutischer Optionen eine NHA-NHA-Therapieabfolge trotz limitierter Evidenz verbreitet (31).

Der Wechsel auf eine Therapieoption mit alternativem Wirkmechanismus ist durch die Zulassung des PARP-Inhibitors Olaparib möglich. Olaparib ist bereits für mCRPC-Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), die nach NHA-Behandlung progredient sind, zugelassen (2, 11). In der Zulassungsstudie führte die Behandlung mit Olaparib zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Therapie mit einer erneuten NHA (Abirateron oder Enzalutamid). Weiterhin verzögerte Olaparib das Auftreten einer Rückenmarkskompression durch Knochenmetastasen und führte zu einer deutlichen Reduktion von Schmerzen bei Erhalt der Lebensqualität und insgesamt guter Verträglichkeit (48, 49). Die Behandlung dieses Patientenkollektivs mit Olaparib hat sich im Versorgungalltag etabliert und bietet Patienten mit BRCA1/2-Mutationen, die nach NHA-Behandlung progredient sind, bereits eine wirksame und sichere Behandlungsoption. Allerdings liegt eine BRCA1/2-Mutation nur bei wenigen Patienten vor.

Zusammengefasst besteht in der Behandlung des mCRPC folglich ein hoher Bedarf an neuen alternativen Therapieoptionen zusätzlich zu den bestehenden Zytostatika und Inhibitoren des AR-Signalwegs, die das Fortschreiten der Erkrankung samt einhergehender psychischer und physischer Belastungen hinauszögern und sich auch positiv auf das Gesamtüberleben auswirken können. Dabei bieten orale Wirkstoffe den Vorteil der Selbstbestimmung der Patienten mit einem nahezu normalen Alltagsleben und einem Minimum an Klinikaufenthalten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Olaparib+Abirateron

Die Zulassung von Olaparib+Abirateron für das vorliegende Anwendungsgebiet ermöglicht einen neuen Therapieansatz bei mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.

Die Behandlung erfolgt dabei unabhängig vom Mutationsstatus der Gene der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) (insbesondere BRCA1/2-Mutationen). Aufgrund der hohen biologischen Heterogenität des Prostatakarzinoms und der damit verbundenen hohen Variabilität im Therapieansprechen ist der Bedarf an frühzeitigen Therapieoptionen, die für ein breites Patientenkollektiv in Frage kommen und mit denen sich die Erkrankung besser behandeln lässt, hoch. Die Behandlung mit Olaparib+Abirateron adressiert mit ihrem neuartigen, synergistischen Wirkmechanismus diesen Bedarf. Hierbei führt die Abirateron-vermittelte Unterdrückung der Testosteron-Synthese zu einer Inaktivierung der AR-Signalgebung und der abhängigen Transkription von Komponenten der HRR. Die daraus resultierende Beeinträchtigung der zellulären Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA)-Reparatur erhöht die Sensitivität für den Wirkmechanismus des PARP-Inhibitors Olaparib – vergleichbar mit dem Mechanismus der synthetischen Letalität bei Vorliegen von BRCA1/2-Mutationen. Darüber hinaus verstärkt die Inhibition des Enzyms PARP1 die Wirkung der AR-Signalblockade durch die Mitwirkung von PARP1 in der AR-vermittelten Transkription von Zielgenen (50).

In der Studie PROpel führte die Behandlung mit Olaparib+Abirateron zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zur Therapie mit einer NHA (Abirateron) (51). Weiterhin wurden die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie sowie die Zeit bis zur ersten Chemotherapie verlängert, bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität und insgesamt guter Verträglichkeit (51). Patienten mit asymptomatischem bzw. mild symptomatischem Verlauf profitierten darüber hinaus zusätzlich von einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.

Insgesamt bietet eine Behandlung mit Olaparib+Abirateron ein therapeutisch vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil und deckt als wirksamere Alternative mit handhabbarem Sicherheitsprofil den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf für mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Dies ist insbesondere auf die folgenden Eigenschaften zurückzuführen:

- Die Behandlung mit Olaparib+Abirateron zeichnet sich durch eine hohe Wirksamkeit aufgrund des neuartigen synergistischen Wirkmechanismus aus und ist für ein breites Patientenkollektiv sowohl mit als auch ohne Mutation in den Genen der homologen Rekombinationsreparatur geeignet.
- Patienten, die mit Olaparib+Abirateron behandelt werden, profitieren von einer klinisch bedeutsam verlängerten progressionsfreien Zeit unter Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung liegt außerdem ein Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor.

- Die Behandlung mit Olaparib+Abirateron verfügt über ein gut handhabbares Sicherheitsprofil, welches den bekannten Nebenwirkungsprofilen der Einzelsubstanzen entspricht und dabei zu wenig und weitestgehend niedrig-gradiger additiver Toxizität führt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Es sind nur begrenzt Daten zur Inzidenz und Prävalenz von Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, verfügbar. Daher wird zunächst ein Überblick über die Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms im Allgemeinen sowie altersspezifische Unterschiede gegeben. In Abschnitt 3.2.4 wird anschließend anhand einer Krankenkassendatenanalyse die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Olaparib+Abirateron schrittweise hergeleitet und die Unsicherheit der Schätzung diskutiert.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz erfolgten mit nicht gerundeten Zahlen in Excel, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden Anteile auf maximal eine Nachkommastelle gerundet und Angaben zu Patientenzahlen immer als ganze gerundete Zahlen dargestellt.

Inzidenz des Prostatakarzinoms

Offizielle Angaben zur Inzidenz des Prostatakarzinoms (internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-10, ICD-10)-Code C61) finden sich im aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“, der gemeinsam vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. herausgegeben wird und als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung angesehen werden kann (1). Das ZfKD wertet jährlich die bundesweiten Daten zu Krebserkrankungen in Deutschland aus und stellt eine zuverlässige Quelle dar. In vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation Prostatakrebs wurde das ZfKD bereits als Datenquelle herangezogen (52-54).

Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate ist gemäß RKI nach einem Anstieg Anfang der 2000er Jahre seit 2011 leicht rückläufig und verläuft in den letzten Jahren annähernd konstant. Im Gegensatz zur altersstandardisierten Neuerkrankungsrate hat sich die altersstandardisierte Sterberate bis zum Jahr 2007 kontinuierlich verringert und verläuft seitdem annähernd stabil (Abbildung 3-3) (1).

Für die rohe Neuerkrankungsrate und die Anzahl an Neuerkrankungen gibt das RKI eine Prognose für das Jahr 2022 an. Im Methodenteil von „Krebs in Deutschland“ wird beschrieben, wie die Prognosen für das Jahr 2022 ermittelt wurden: Dazu wurden aus den vorliegenden Ergebnissen für Prostatakrebs nach Geschlecht und Altersgruppen mittels Joinpoint-Methode aktuelle Trends ermittelt. Mit der Joinpoint-Methode werden über Regressionsmodelle Zeitpunkte identifiziert, an denen es zu einer statistisch signifikanten Änderung zeitlicher Trends (joinpoints) kommt. Für die Prognose wurde die mittlere jährliche Veränderung seit der letzten Trendänderung bis ins Jahr 2022 fortgeschrieben. Die so ermittelten altersspezifischen Raten für das Jahr 2022 wurden anhand der Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsprognose des Statistischen Bundesamtes (BEV-Variante 02) in absolute Zahlen umgerechnet (1).

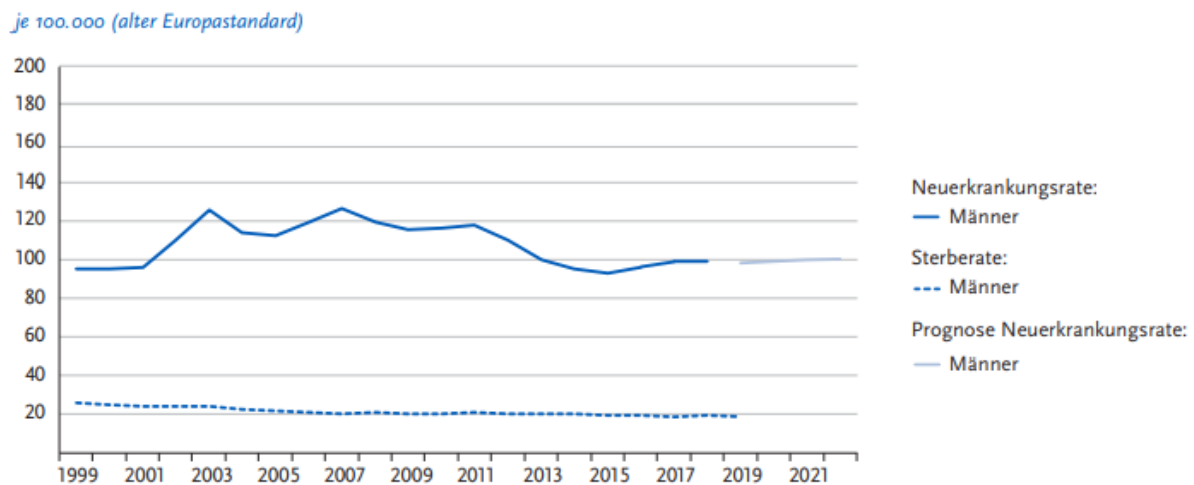


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberate von Männern mit Prostatakarzinom (ICD-10 C61) in Deutschland von 1999 bis 2018/2019, Prognose der altersstandardisierten Neuerkrankungsrate (Inzidenz) bis 2022.

Quelle: (1).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Das Prostatakarzinom ist eine Krebserkrankung des älteren Mannes und tritt vor dem 50. Lebensjahr nur selten auf. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate steigt mit dem Lebensalter an und liegt in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen am höchsten (Abbildung 3-4). Das mittlere Erkrankungsalter lag 2018 bei 71 Jahren (1).

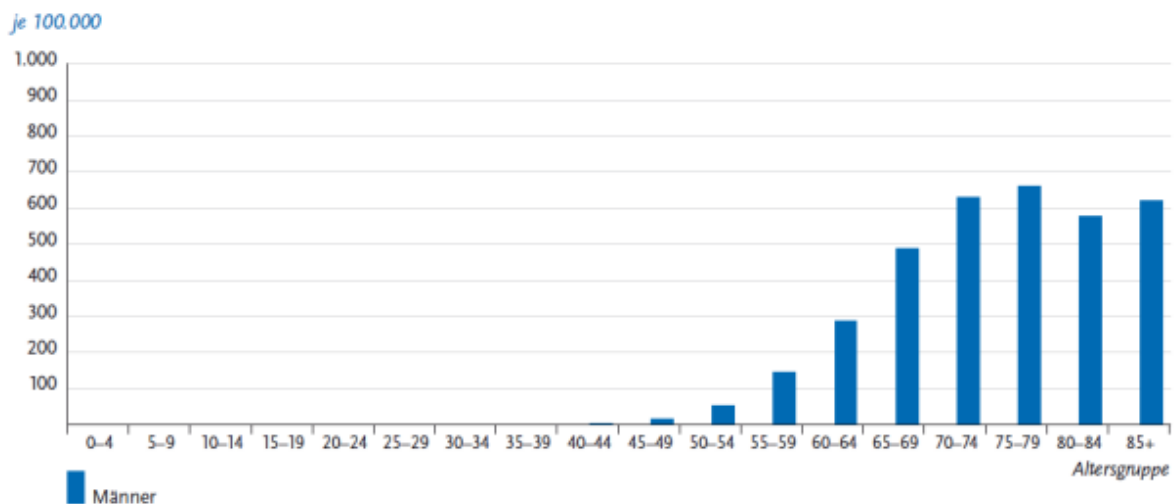


Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten von Männern mit Prostatakarzinom (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2017 und 2018.

Quelle: (1).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Über eine Datenbankabfrage beim ZfKD lassen sich rohe Raten und Fallzahlen für die Inzidenz des Prostatakarzinoms der Jahre 2015 bis 2019 abrufen (55). Die folgende Tabelle 3-4 gibt einen Überblick über die Entwicklung der rohen Neuerkrankungsraten (Inzidenz) und der Fallzahlen der letzten fünf verfügbaren Datenjahre (2015 bis 2019) sowie die Prognose nach eigener Berechnung für die Jahre 2020 bis 2023 (56).

Zunächst wurde mithilfe einer linearen Regression auf Basis der Datenjahre 2015 bis 2019 die jährliche Steigerung der rohen Neuerkrankungsrate für Männer mit Prostatakarzinom geschätzt. Anhand dieser Steigerungsrate wurde die Inzidenz bis ins Jahr 2023 fortgeschrieben (56).

Zur Schätzung der absoluten Fallzahlen in den Jahren 2019 bis 2023 wurde die geschätzte rohe Neuerkrankungsrate auf die Bevölkerungsberechnung des Statistischen Bundesamtes (Destatis) des jeweiligen Jahres übertragen (56). Für die bereits vergangenen Jahre 2020 und 2021 wurden Daten der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Code 12411-0003) des Destatis verwendet (57). Für die Jahre 2022 und 2023 wurden Daten der Bevölkerungsvorausberechnungen (Code 12421-0002) des Destatis herangezogen. Es wurde jeweils die Anzahl aller Männer (0 bis >100 Jahre) in der Bevölkerung für die Jahre 2022 und 2023 unter der Annahme einer moderaten Geburtenrate, Lebenserwartung sowie Wanderungsrate (BEV-Variante 02) abgerufen (58).

Tabelle 3-4: Inzidenz (rohe Rate/100.000 Personen und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10-Code C61) in Deutschland

Jahr	Inzidenz ^a	Fallzahlen
2015	147,5	59.250
2016	148,4	60.279
2017	154,8	63.112
2018	158,3	64.769
2019	167,3	68.579
2020 (eigene Prognose)	170,1 ^b	69.790 ^c
2021 (eigene Prognose)	175,1 ^b	71.892 ^c
2022 (eigene Prognose)	180,0 ^b	74.317 ^c
2023 (eigene Prognose)	185,0 ^b	76.431 ^c
Datenquelle: (55-58). a: Rohe Neuerkrankungsrate (pro 100.000 Personen) b: Die Fortschreibung der Inzidenz wurde mittels linearer Regression geschätzt. c: Die Fallzahlen wurden auf Basis der geschätzten Bevölkerungszahl gemäß der 14. Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-Variante 02), der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Destatis und der rohen Rate geschätzt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die aktuellen Zahlen zur Inzidenz liegen bis zum Jahr 2019 vor. In diesem Jahr wurden 68.579 Neuerkrankungen verzeichnet (Inzidenz 167,3 pro 100.000). Für das Jahr 2023 ergeben sich aus der Prognose mittels eigener Berechnungen 76.431 Neuerkrankungen (Inzidenz 185,0 pro 100.000) (56). Der Anstieg an Neuerkrankungen von 2019 bis 2023 beträgt 7.852 Patienten. Diese Prognose liegt etwas oberhalb der Prognose des RKI, das im Jahr 2022 von rund 70.100 Neuerkrankungen (Inzidenz 169,8 pro 100.000) ausgeht. Für das Jahr 2023 liegt im Bericht des RKI keine Prognose für die Inzidenz vor (1).

Prävalenz des Prostatakarzinoms

Der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ zufolge lag die 5-Jahres-Prävalenz für das Prostatakarzinom im Jahr 2018 bei rund 260.400, die 10-Jahres-Prävalenz bei rund 474.000 und die 25-Jahres-Prävalenz bei rund 753.800 (1). Über die Datenbank des ZfKD wurden Daten der 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms für die Berechnung der rohen Rate und Fallzahlen der Jahre 2015 bis 2019 abgerufen (Tabelle 3-5) (59). Die aus der Datenbank des ZfKD abgerufenen Fallzahlen weichen von den Zahlen zur 25-Jahres-Prävalenz aus der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ des RKI ab. Die Schätzung der Prognose nach eigener Berechnung für die Jahre 2020 bis 2023 erfolgte analog zum Vorgehen der Berechnungen zur Inzidenz unter Berücksichtigung der demographischen Entwicklung und ist in Tabelle 3-5 dargestellt (56).

Tabelle 3-5: 25-Jahres-Prävalenz (rohe Rate/100.000 Personen und Fallzahlen) des Prostatakarzinoms (ICD-10-Code C61) in Deutschland

Jahr	25-Jahres-Prävalenz ^a	Fallzahlen
2015	1716,9	695.589
2016	1742,9	709.315
2017	1771,8	723.652
2018	1803,4	738.796 ^b
2019	1840,6	755.323
2020 (eigene Prognose)	1867,5 ^c	766.187 ^d
2021 (eigene Prognose)	1898,3 ^c	779.583 ^d
2022 (eigene Prognose)	1929,1 ^c	796.437 ^d
2023 (eigene Prognose)	1959,9 ^c	809.894 ^d

Datenquelle: (56, 57).
a: Rohe Prävalenzrate (pro 100.000 Personen)
b: Die aus der Datenbank des ZfKD abgerufenen Fallzahlen weichen von den Zahlen zur 25-Jahres-Prävalenz aus der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland“ des RKI ab.
c: Die Fortschreibung der 25-Jahres-Prävalenz wurde mittels linearer Regression geschätzt.
d: Die Fallzahlen wurden auf Basis der geschätzten Bevölkerungszahl gemäß der 14. Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-Variante 02) und der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Destatis und der rohen Rate geschätzt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die aktuellen Zahlen zur 25-Jahres-Prävalenz liegen bis zum Jahr 2019 vor. In diesem Jahr waren 755.323 Männer an einem Prostatakarzinom erkrankt (25-Jahres-Prävalenz 1840,6 pro 100.000). Im Jahr 2023 werden es schätzungsweise 809.894 Männer (25-Jahres-Prävalenz 1959,9 pro 100.000) sein. Die 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms ist demnach innerhalb von 5 Jahren um 54.571 Patienten gestiegen (Tabelle 3-5). Für die Prävalenz liegt im Bericht des RKI keine Prognose für das Jahr 2023 vor (1).

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.

Patienten mit einem diagnostizierten Prostatakarzinom weisen ein hohes Erkrankungsalter auf. Es ist folglich davon auszugehen, dass der demografische Wandel einen großen Einfluss auf die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz von Prostatakarzinom-Patienten haben wird. Durch die steigende Zahl älterer Männer in der deutschen Bevölkerung ist von einem Anstieg der Zahl der Patienten mit Prostatakarzinom auszugehen.

Die Berechnungen für die Jahre 2023 bis 2028 erfolgten analog zum Vorgehen der Berechnungen der Inzidenz bzw. 25-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2021 bis 2023 und sind in Tabelle 3-6 dargestellt. Für die Entwicklung der Bevölkerungszahlen wurde von einer moderaten Geburtenrate, Lebenserwartung sowie Wanderungsrate ausgegangen (BEV-Variante 02) (58).

Tabelle 3-6: Prognose zur Änderung der Inzidenz und 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms in den Jahren 2023 bis 2028 in Deutschland

Jahr	Inzidenz		Prävalenz	
	Rohe Rate ^{a,b}	Fallzahlen ^c	Rohe Rate ^{a,b}	Fallzahlen ^c
2023	185,0	76.431	1959,9	809.894
2024	189,9	78.516	1990,7	823.035
2025	194,9	80.569	2021,5	835.825
2026	199,8	82.585	2052,3	848.248
2027	204,8	84.588	2083,1	860.537
2028	209,7	86.577	2113,9	872.686
Datenquelle: (55-58). a: Rohe Rate (pro 100.000 Personen) b: Die Fortschreibung der rohen Rate wurde mittels linearer Regression geschätzt. c: Die Fallzahlen wurden auf Basis der geschätzten Bevölkerungszahl gemäß der 14. Bevölkerungsvorausberechnung (BEV-Variante 02), der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des Destatis und der rohen Rate geschätzt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Für das Jahr 2023 ergeben sich näherungsweise 76.431 Neuerkrankungen. Insgesamt ist ein Anstieg der Anzahl inzidenter Patienten mit Prostatakarzinom um 10.146 Neuerkrankungen bis zum Jahr 2028 zu erwarten (86.577 Neuerkrankungen) (Tabelle 3-6).

Die Anzahl prävalenter Patienten mit Prostatakarzinom im Jahr 2023 wird auf 809.894 Patienten geschätzt. Bis zum Jahr 2028 ist ein Anstieg auf 872.686 prävalente Patienten zu erwarten (Tabelle 3-6).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 Abschnitt 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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Olaparib+Abirateron für die Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	4.265 – 5.569	3.756 – 4.903
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Zielsetzung

Gemäß Fachinformation ist die Therapie Olaparib+Abirateron zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (11). Nachfolgend werden zunächst die Datenquellen beschrieben, die zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation herangezogen wurden, gefolgt von einer Detailbeschreibung der Methodik und der Ergebnisse.

Datenquellen

Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten

Als Ausgangsgröße der Patienten mit einem Prostatakarzinom werden eigene Berechnungen aus Abschnitt 3.2.3 herangezogen. Die Berechnungen basieren auf offiziellen Angaben aus dem aktuellen Bericht „Krebs in Deutschland“, der gemeinsam vom ZfKD im RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. herausgegeben und als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung angesehen wird (1).

GKV-Routinedatenbankanalyse zur Erfassung der Zielpopulation

Zur weiteren Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde eine retrospektive Krankenkassen-Datenanalyse durchgeführt. Für die Analyse wurden Abrechnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) herangezogen (60, 61).

Die InGef-Datenbank enthält anonymisierte Routinedaten von ca. neun Millionen GKV-Versicherten aus etwa 58 verschiedenen Krankenkassen in Deutschland (62). Aus diesem Datenpool wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten extrahiert (InGef-Forschungsdatenbank). Diese Adjustierung der Datenbank erfolgte gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes (Destatis) (63). Das Jahr 2021 ist das aktuell letzte verfügbare Jahr in der InGef-Datenbank.

Der Studienpool stellt für das Jahr 2021 etwa 5,1% der Gesamtbevölkerung in Deutschland (63) und ca. 5,8% der GKV-Versicherten in Deutschland dar (64). Die InGef-Forschungsdatenbank enthält patientenbezogene Abrechnungsdaten wie z. B. anonymisierte Stammdaten, demographische Charakteristika, Informationen zu ambulanten und stationären Behandlungen sowie Arzneimittelverordnungen und Kosten für Gesundheitsleistungen.

Für die Analyse wurden alle erwachsenen männlichen Patienten mit Prostatakarzinom identifiziert. Dazu wurden zunächst alle Versicherten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.01.2016 bis 31.12.2021 durchgängig in einer GKV versichert waren sowie durchgängig in der Forschungsdatenbank beobachtet wurden. Personen, die im Jahr 2021 verstorben sind, wurden im Zeitraum vom 01.01.2016 bis zu ihrem Todeszeitpunkt im Jahr 2021 beobachtet. Auf diese Weise konnte sichergestellt werden, dass für alle eingeschlossenen Personen über den gesamten Beobachtungszeitraum (2016 bis 2021) ein vollständiger Datensatz vorliegt.

Im nächsten Schritt wurden alle männlichen Versicherten in der Studienpopulation der Forschungsdatenbank identifiziert und auf Personen eingeschränkt, die am 31.12.2021 mindestens 18 Jahre alt waren, da die Therapie aus Olaparib+Abirateron nur für erwachsene Patienten zugelassen ist (11). Von diesen Patienten wurden alle Patienten mit mindestens einem ICD-10-GM-Diagnosecode für Prostatakarzinom (C61) (65) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021 identifiziert.

Methodik und Ergebnisse der Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Zur Ermittlung der Zielpopulation der Therapie mit Olaparib+Abirateron wurden die im Folgenden beschriebenen Herleitungsschritte durchgeführt. Bei Bedarf werden Zahlenspannen herangezogen, um Unsicherheiten abzubilden. Die Herleitungsschritte sind aufeinander aufbauend konzipiert, d. h. jeder der Herleitungsschritte bezieht sich auf die im Auswahlschritt zuvor identifizierten Patienten (60, 61). Die Herleitungsschritte sind in Abbildung 3-5 zusammenfassend dargestellt.

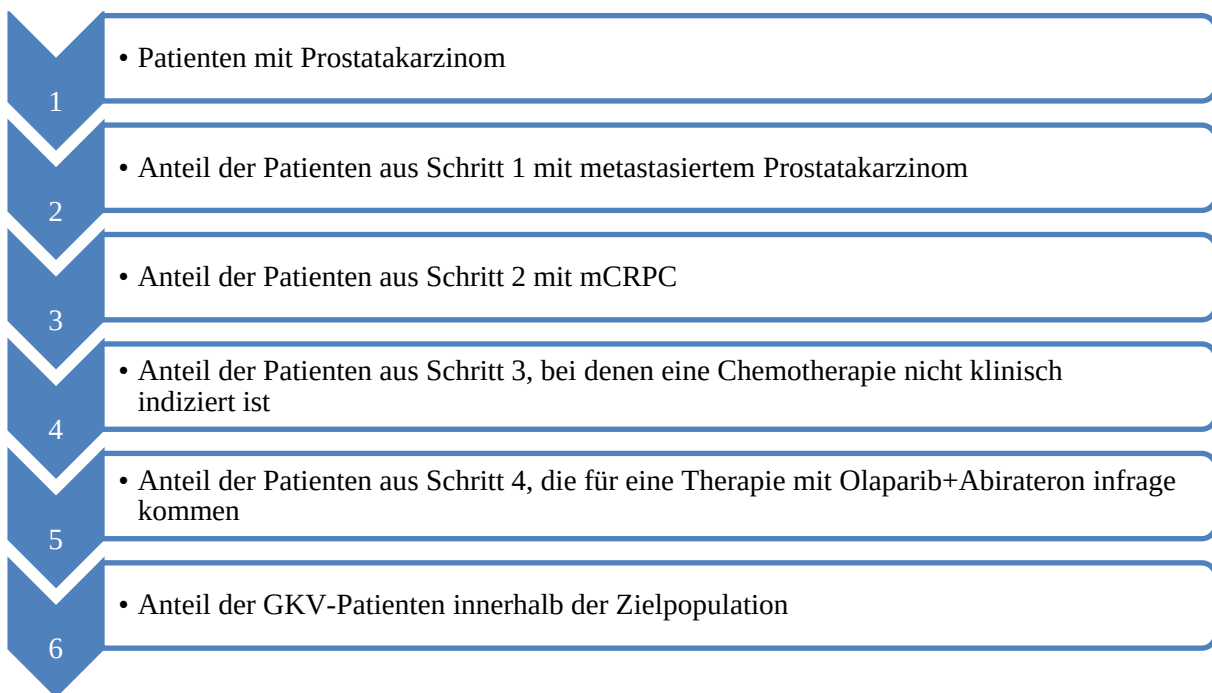


Abbildung 3-5: Schrittweise Herleitung der Zielpopulation.

Quelle: (60, 61, 66).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Herleitungsschritt 1: Patienten mit Prostatakarzinom

Im ersten Herleitungsschritt wurde zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Prostatakarzinom die für das Jahr 2023 geschätzte 25-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms als Ausgangsgröße herangezogen. Die Ermittlung der prognostizierten 25-Jahres-Prävalenz erfolgte mithilfe eigener Berechnungen mittels linearer Regression auf Grundlage von Daten des ZfKD des RKI und ist im Detail in Abschnitt 3.2.3. beschrieben (56). Die prognostizierte 25-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2023 beträgt demnach **809.894 Patienten**.

Herleitungsschritt 2: Anteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom

Im zweiten Herleitungsschritt wurde der Anteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom identifiziert. Dazu wurden von den identifizierten Prostatakarzinom-Patienten der InGef-Forschungsdatenbank alle Patienten mit mindestens einem ICD-10-GM-Diagnosecode für Metastasen (C77, C78 oder C79) im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder ambulanten Sektor (verifizierte Diagnose) zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021 berücksichtigt (65):

- ICD-10-GM: C77 Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten
- ICD-10-GM: C78 Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane
- ICD-10-GM: C79 Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen

Eine falsche Kodierung der Diagnose kann in diesem Herleitungsschritt zu einer möglichen Unterschätzung führen, die jedoch als vernachlässigbar anzunehmen ist. Es wurde ein Anteil von **80.503 Patienten** mit einem metastasierten Prostatakarzinom identifiziert (9,94% der Prostatakarzinom-Patienten).

Herleitungsschritt 3: Anteil der Patienten mit mCRPC

Im folgenden Herleitungsschritt wurde der Anteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom identifiziert, deren Erkrankung eine Kastrationsresistenz aufweist. Das Vorliegen einer Kastrationsresistenz ist in der InGef-Forschungsdatenbank nicht dokumentiert, kann durch eine Kombination von Abfrageschritten jedoch mit hinreichender Sicherheit geschätzt werden. Als Kriterien wurden zunächst die chemische Kastration und die chirurgische Kastration (Orchiektomie) herangezogen.

Chemische Kastration

Die chemische Kastration wurde über die Verschreibung einer medikamentösen ADT abgebildet. Der Entzug von Androgenen ist als alleiniger Therapieansatz nur über einen gewissen Zeitraum wirksam. Bei nahezu allen Patienten stellt sich im Laufe der Behandlung (im Durchschnitt nach zwei bis drei Jahren) eine sogenannte Kastrationsresistenz ein, die sich entweder klinisch durch Metastasierung bzw. Progression des Primärtumors oder biochemisch in einer progressiven Erhöhung des PSA-Werts trotz eines Testosteronpegels auf Kastrationsniveau (<50 ng/dl) äußert (20).

Um der Unsicherheit hinsichtlich des genauen Zeitraums der Entwicklung einer Kastrationsresistenz zu begegnen, wurden zwei verschiedene Zeiträume der ADT-Verschreibung als Mindestkriterium in der Analyse gewählt und eine Spanne gebildet, die auch in den Folgeschritten fortgeführt wird:

- Mindestens 2 Jahre vor dem Indexjahr (2021): Patienten, die mindestens zwei Verschreibungen pro Jahr einer ADT vom 01.01.2018 bis 31.12.2020 erhalten haben (entspricht je nach Verschreibungsmodus/Packungsgröße mindestens zwei Jahren und zwei bis zwölf Monaten ADT)
- Mindestens 3 Jahre vor dem Indexjahr (2021): Patienten, die mindestens zwei Verschreibungen pro Jahr einer ADT vom 01.01.2018 bis 31.12.2020 und mindestens eine Verschreibung einer ADT vom 01.01.2017 bis 31.12.2017 erhalten haben (entspricht je nach Verschreibungsmodus/Packungsgröße mindestens drei Jahren und einem bis sechs Monaten ADT)

Chirurgische Kastration (Orchiektomie)

Das andere Kriterium für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz ist die erfolgte Orchiektomie. Da die Zeitspanne bis zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz nach erfolgter Orchiektomie ebenfalls patientenindividuell ist, wurden die Kriterien analog zu den Annahmen zur chemischen Kastration festgelegt und ebenfalls eine Spanne gebildet. Eine Orchiektomie musste entsprechend zwei bzw. drei Jahre zurückliegen, um sicherzustellen, dass sich bei nahezu allen Patienten eine Kastrationsresistenz entwickelt hat. Dazu wurden Patienten eingeschlossen, die sich bis 31.12.2018 (mindestens zwei Jahre zurückliegend) bzw. bis 31.12.2017 (mindestens drei Jahre zurückliegend) einer Orchiektomie unterzogen haben.

Anteil der Patienten, die für das Stadium mCRPC therapiert wurden

Anhand der festgelegten Kriterien zu chemischer oder chirurgischer Kastration kann nicht ausgeschlossen werden, dass ebenfalls Patienten identifiziert wurden, die eine ADT-Verschreibung erhalten haben bzw. die sich einer Orchiektomie unterzogen haben, ohne eine Kastrationsresistenz zu entwickeln, und sich somit ggf. weiterhin im mHSPC-Stadium befinden. Um dieser potenziellen Überschätzung zu begegnen, wurden abschließend diejenigen Patienten selektiert, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Therapie für das mCRPC erhalten haben. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021 mindestens eine Verschreibung von Abirateron, Enzalutamid, Docetaxel, Cabazitaxel, Olaparib und/oder Radium-223 erhalten haben.

Patienten, die im Jahr 2021 keine weiterführende Therapie im mCRPC-Stadium erhalten haben (bei denen beispielsweise „Beobachtendes Abwarten“ praktiziert wurde), werden anhand dieser Kriterien nicht identifiziert, da nur Patienten, die für eine Behandlung in Frage kommen, für die Herleitung der Zielpopulation im Anwendungsgebiet relevant sind.

Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass weiterhin ein kleiner Anteil an Patienten im selektierten Kollektiv enthalten ist, die eine der Therapien (Abirateron oder Enzalutamid) ggf. auch in Kombination mit einer ADT im mHSPC-Stadium erhalten haben, ohne eine Kastrationsresistenz zu entwickeln, was wiederum zu einer Überschätzung der identifizierten Anzahl an mCRPC-Patienten beitragen könnte. Das gewählte Vorgehen entspricht jedoch der bestmöglichen Näherung.

In diesem Herleitungsschritt wurden **8.759 - 10.723 Patienten** identifiziert, die für das Stadium mCRPC therapiert wurden (10,88 - 13,32% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom).

Herleitungsschritt 4: Anteil der mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist

Um den Anteil der mCRPC-Patienten zu identifizieren, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, wurden im folgenden Herleitungsschritt Patienten ausgeschlossen, die zwischen dem 01.01.2021 und dem 31.12.2021 mindestens eine Verschreibung von Docetaxel oder Cabazitaxel erhalten haben. Patienten mit einer Docetaxel- oder Cabazitaxel-Verschreibung im Anschluss an die Verschreibung von einer NHA (Abirateron, Enzalutamid) oder von Olaparib in diesem Zeitraum wurden eingeschlossen, da diese Patienten in der Zeit bis zur Verschreibung einer Chemotherapie noch vom Anwendungsgebiet umfasst sein konnten.

Die Verschreibung einer Chemotherapie richtet sich unter anderem nach der Ausprägung der Krankheitssymptomatik, dem Allgemeinzustand des Patienten, den Komorbiditäten und dem Patientenwunsch und unterliegt dementsprechend keinen allgemeinen Kriterien. Daher kann in diesem Herleitungsschritt prinzipiell eine Unter- wie auch eine Überschätzung des Anteils an mCRPC-Patienten vorliegen, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Für die Abbildung der Zielpopulation wird die Herleitung anhand von Patienten, die keine Chemotherapie im Stadium mCRPC erhalten haben und anhand der Kriterien eindeutig definiert wurden, als adäquate Umsetzung erachtet.

Ausgehend vom Anteil der mCRPC-Patienten wurden **8.179 - 10.020 Patienten** identifiziert, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (93,38 - 93,44% der mCRPC-Patienten).

Herleitungsschritt 5: Anteil der mCRPC-Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, die für eine Therapie mit Olaparib+Abirateron infrage kommen

Da Olaparib im Anwendungsgebiet zusammen mit Abirateron verabreicht wird, müssen Patienten in der Zielpopulation grundsätzlich für eine Therapie mit Abirateron infrage kommen. Im folgenden Herleitungsschritt wurden daher Patienten identifiziert, die mindestens eine Verschreibung von Abirateron zwischen dem 01.01.2021 und 31.12.2021 erhalten haben.

In diesem Herleitungsschritt wurden für die Zielpopulation **4.265 - 5.569 Patienten** mit mCRPC identifiziert, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist und die für eine Therapie mit Olaparib+Abirateron infrage kommen (52,15 - 55,58%).

Herleitungsschritt 6: Anteil der GKV-Versicherten in der Zielpopulation

Unter Berücksichtigung der Gesamtbevölkerung in Deutschland 2021 (Bevölkerungsstand am Stichtag 31.12.2021: 83.237.124) sowie der Anzahl von GKV-Versicherten im Jahr 2021 (Jahresdurchschnitt in 2021: 73.294.342) ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 88,05% für das Jahr 2021 (63, 64). Ausgehend von diesem Anteil errechnet sich eine Anzahl an GKV-Patienten in der vorliegenden Zielpopulation von **3.756 - 4.903 Patienten** (60, 61).

In der Tabelle 3-8 sind die Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und die Ergebnisse der jeweiligen Herleitungsschritte zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-8: Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2023

Nr.	Resultierende Population	Anteil ^a	Anzahl der Patienten
1	Patienten mit Prostatakarzinom	-	809.894
2	Anteil der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom	9,94%	80.503
3	Anteil der Patienten mit mCRPC	10,88 - 13,32%	8.759 - 10.723
4	Anteil der Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	93,38 - 93,44%	8.179 - 10.020
5	Anteil der Patienten, die für eine Therapie mit Olaparib+Abirateron infrage kommen (Zielpopulation)	52,15 - 55,58%	4.265 - 5.569
6	Anteil der GKV-Patienten innerhalb der Zielpopulation	88,05%	3.756 - 4.903

Datenquelle: (60, 61, 66).

Die Berechnungen zur Zielpopulation erfolgten mit nicht gerundeten Zahlen in Excel. Zur vereinfachten Darstellung werden Anteile auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet und Angaben zu Patientenzahlen immer als ganze gerundete Zahlen dargestellt.

a: Die Herleitungsschritte sind aufeinander aufbauend konzipiert, d. h. jeder der Herleitungsschritte bezieht sich auf die im Herleitungsschritt zuvor identifizierten Personen.

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Olaparib+Abirateron	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	3.756 - 4.903
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten mit mCRPC bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, wird für die Therapie mit Olaparib+Abirateron ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht.

Basierend auf Daten der Studie PROpel zeigt die Therapie mit Olaparib+Abirateron gegenüber der Vergleichstherapie jeweils eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des radiographischen progressionsfreien Überlebens (radiographic Progression-Free Survival, rPFS) und der Zeit bis zur ersten Chemotherapie in der Gesamtpopulation. Für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung liegt außerdem ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens vor. Ferner konnten in der Gesamtpopulation der allgemeine Gesundheitszustand aufrechterhalten und die typischen krebserkrankungsbedingten Schmerzen während der gesamten Behandlung kontrolliert werden (siehe Modul 4A des vorliegenden Dokuments, Abschnitt 4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Als Grundlage zur Erstellung dieses Abschnitts dienten die aktuelle evidenzbasierte S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Krebshilfe und der AWMF (2). Für die Beschreibung der Erkrankung und die Charakterisierung der Zielpopulation sowie für die Erläuterungen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Des Weiteren wurden Informationen aus den Fachinformationen der in der Indikation Prostatakarzinom zugelassenen Arzneimittel entnommen (10-17, 25).

Bei der Berechnung der Prävalenz und Inzidenz wurde auf die offiziellen Daten des ZfKD des RKI zurückgegriffen (1, 55, 59). Bei der Darstellung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde zusätzlich eine GKV-Routinedatenanalyse herangezogen (60, 61, 66). Diese wurde in Übereinstimmung mit der Leitlinie „Gute Epidemiologischer Praxis“ bzw. „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ sowie mittels „Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten-Analysen Version 2“ (STROSA2) durchgeführt. Gemäß STROSA2 wurden die Ergebnisse der Sekundärdatenanalyse in den Abschnitten 3.2.4 bis 3.2.5 sowie im Studienbericht (60, 61) systematisch berichtet und deren Limitation diskutiert.

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (57, 58) bzw. des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (64).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Auflage. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.); 2021.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, AWMF Registernummer: 043/022OL. 2021.
3. Bayerische Krebsgesellschaft e.V. Patientenratgeber Prostatakrebs. 2., aktualisierte Auflage. 2014.
4. Deutsche Krebshilfe. Prostatakrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2020.
5. Drudge-Coates L, Oh WK, Tombal B, Delacruz A, Tomlinson B, Ripley AV, et al. Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. Clinical genitourinary cancer. 2018;16(2):e411-e9.
6. Union for International Cancer Control (UICC). Urological Tumours. TNM - Classification of malignant tumours - Eighth Edition: John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
7. Schlomm T, Sauter G. Beurteilung des Prostatakarzinoms. Gleason-Score: Status 2016. Dtsch Ärztebl. 2016;113:14-7.
8. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.
9. Crawford ED, Petrylak D, Sartor O. Navigating the evolving therapeutic landscape in advanced prostate cancer. Urologic oncology. 2017;35s:S1-s13.
10. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation - Docetaxel Hikma 20 mg/1 ml, 80 mg/4 ml, 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand 08/2021]. 2021.
11. AstraZeneca AB. Fachinformation - Lynparza® 100 mg Filmtabletten/ Lynparza® 150 mg Filmtabletten [Stand 12/2022]. 2022.

12. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation - Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten [Stand 05/2022]. 2022.
13. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation - Erleada® 60 mg Filmtabletten [Stand 11/2021]. 2021.
14. medac. Fachinformation - Cabazitaxel medac 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand 08/2021]. 2021.
15. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation - Zytiga® 500 mg Filmtabletten [Stand 06/2022]. 2022.
16. Bayer AG. Fachinformation - NUBEQA® 300 mg Filmtabletten [Stand 10/2020]. 2020.
17. Bayer AG. Fachinformation - Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung [Stand 04/2020]. 2020.
18. Novartis Europharm Limited. Fachinformation - Pluvicto® 1000 MBq/ml Injektions-/Infusionslösung [Stand 12/2022]. 2022.
19. Pfizenmaier J, Altwein JE. Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(14):242-7.
20. Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). Transl Androl Urol. 2015;4(3):365-80.
21. Cathomas R. Systemische Therapien beim Prostatakarzinom - Hormonablativ und chemotherapeutische Optionen. Onkologie. 2008;1:23-9.
22. Böhmer D, Wirth M, Miller K, Budach V, Heidenreich A, Wiegel T. Radiotherapy and Hormone Treatment in Prostate Cancer. Dtsch Arztebl Int. 2016;113(14):235-41.
23. Eliasson L, de Freitas HM, Dearden L, Calimlim B, Lloyd AJ. Patients' Preferences for the Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer: A Discrete Choice Experiment. Clin Ther. 2017;39(4):723-37.
24. Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. Oncology and therapy. 2020;8(2):209-30.
25. Sanofi Mature IP. Fachinformation - TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml [Stand 04/2020]. 2020.
26. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2017;71(4):630-42.

27. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands; 2022.
28. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
29. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol. 2016;34(12):1402-18.
30. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(9):1119-34.
31. Eisenberger MA, Antonarakis ES. Hormonal Therapy or Chemotherapy for Metastatic Prostate Cancer - Playing the Right CARD. The New England journal of medicine. 2019;381(26):2564-6.
32. Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. The Lancet Oncology. 2016;17(9):1306-16.
33. Chi KN, Kheoh T, Ryan CJ, Molina A, Bellmunt J, Vogelzang NJ, et al. A prognostic index model for predicting overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate after docetaxel. Ann Oncol. 2016;27(3):454-60.
34. Halabi S, Lin CY, Kelly WK, Fizazi KS, Moul JW, Kaplan EB, et al. Updated prognostic model for predicting overall survival in first-line chemotherapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2014;32(7):671-7.
35. Flaig T, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd M, Higano C. Real World Data Analysis of Incident Metastatic (M1) Prostate Cancer (Pc) Patients (Pts): Us Claims Database Analysis. Annals of Oncology. 2014;25:iv275.
36. Mehtälä J, Zong J, Vassilev Z, Brobert G, Gabarró MS, Stattin P, et al. Overall survival and second primary malignancies in men with metastatic prostate cancer. PLoS One. 2020;15(2):e0227552.
37. Hegemann M, Maas M, Rausch S, Walz S, Bedke J, Stenzl A, et al. Current concepts and trends in the treatment of bone metastases in patients with advanced prostate cancer. Asian journal of andrology. 2019;21:12-8.
38. Deimling GT, Bowman KF, Sterns S, Wagner LJ, Kahana B. Cancer-related health worries and psychological distress among older adult, long-term cancer survivors. Psychooncology. 2006;15(4):306-20.

39. de Freitas HM, Ito T, Hadi M, Al-Jassar G, Henry-Szatkowski M, Nafees B, et al. Patient Preferences for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treatments: A Discrete Choice Experiment Among Men in Three European Countries. *Adv Ther.* 2019;36(2):318-32.
40. Feyerabend S, Saad F, Li T, Ito T, Diels J, Van Sanden S, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018;103:78-87.
41. Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreich N, Flanders S, et al. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016;19(2):111-21.
42. Adashek JJ, Jain RK, Zhang J. Clinical Development of PARP Inhibitors in Treating Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cells.* 2019;8(8).
43. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015;161(5):1215-28.
44. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, Thompson TC, Montironi R, Isaacs WB. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *Eur Urol.* 2015;67(3):470-9.
45. Terada N, Maughan BL, Akamatsu S, Kobayashi T, Yamasaki T, Inoue T, et al. Exploring the optimal sequence of abiraterone and enzalutamide in patients with chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer: The Kyoto-Baltimore collaboration. *Int J Urol.* 2017;24(6):441-8.
46. Suzman DL, Lubner B, Schweizer MT, Nadal R, Antonarakis ES. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone. *Prostate.* 2014;74(13):1278-85.
47. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *The Lancet Oncology.* 2019;20(12):1730-9.
48. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(22):2091-102.
49. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(24):2345-57.
50. Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, Brenner JC, Augello MA, Dean JL, et al. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. *Cancer discovery.* 2012;2(12):1134-49.

51. Clarke Noel W, Armstrong Andrew J, Thiery-Vuillemin A, Oya M, Shore N, Lored E, et al. Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM Evidence. 2022;1(9):EVIDoa2200043.
52. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Enzalutamid (Xtandi™) - Modul 3A Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie. 2021.
53. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Enzalutamid (Xtandi™) - Modul 3B Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom und niedriger Tumorlast in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie. 2021.
54. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Abirateronacetat (Zytiga®) - Modul 3A Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern. 2017.
55. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Inzidenzschätzung [Stand: 13.09.2022]. 2022. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung_node.html.
56. AstraZeneca GmbH. Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland in Abschnitt 3.2. 2022.
57. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand, -vorausberechnung. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (12411-0003: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht). 2022. Aufgerufen am: 01.12.2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0003&bypass=true&levelindex=1&levelid=1654845111315#abreadcrumb>.
58. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungsstand, -vorausberechnung. Bevölkerungsvorausberechnungen (12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre). 2022. Aufgerufen am: 01.12.2022. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1654844784806#abreadcrumb>.
59. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). Prävalenzschätzung [13.09.2022]. 2022. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzsschätzung/praevalenzschätzung_node.html.
60. Xcenda GmbH. The target population of Olaparib+Abiraterone in Germany - Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Olaparib+Abiraterone. 2023.

61. Xcenda GmbH. The target population of Olaparib+Abiraterone in Germany - Analysis of German claims data to support the epidemiology section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Olaparib+Abiraterone - Annex 2. 2023.
62. Ludwig M, Enders D, Basedow F, Walker J, Jacob J. Sampling strategy, characteristics and representativeness of the InGef research database. Public health. 2022;206:57-62.
63. Statistisches Bundesamt (Destatis). Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. 2023. Aufgerufen am: 05.01.2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
64. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2021 (Stand: 13. März 2022) 2022. Aufgerufen am: 05.01.2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf.
65. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2021 (ICD-10-GM Version 2021). 2021. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2021/>.
66. AstraZeneca GmbH. Ableitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2. 2023.

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 3-17 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 Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib+Abirateron+Prednison oder Prednisolon				
Olaparib (Lynparza®)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Kontinuierlich, 2x täglich zwei 150 mg-Tabletten	365	1
Abirateron (Mylan)		Kontinuierlich, 1x täglich zwei 500 mg-Tabletten	365	1
Prednison (z. B. Decortin® 5 mg) Oder		Kontinuierlich, 2x täglich eine 5 mg-Tablette	365	1
Prednisolon (z. B. Predni H® 5 mg)		Kontinuierlich, 2x täglich eine 5 mg-Tablette	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien ^a				
Neue hormonelle Substanzen				
Abirateron+Prednison oder Prednisolon				
Abirateron (Mylan)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Kontinuierlich, 1x täglich zwei 500 mg-Tabletten	365	1
Prednison (Prednison 10 mg GALEN®) Oder		Kontinuierlich, 1x täglich eine 10 mg-Tablette	365	1
Prednisolon (z. B. Decortin® H)		Kontinuierlich, 1x täglich eine 10 mg-Tablette	365	1
Enzalutamid				
Enzalutamid (Xtandi™)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Kontinuierlich, 1x täglich vier 40 mg-Tabletten	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)
Begleittherapie ^b				
Konventionelle Androgendeprivationstherapie				
GnRH-Agonisten				
Triptorelin (z. B. Pamorelin® LA)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	22,5 mg als intramuskuläre Einzelinjektion alle 6 Monate (24 Wochen)	2	1
Goserelin (Zoladex®)		10,8 mg als subkutane Injektion alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin (z. B. Leuprolin-ratiopharm®)		11,25 mg als subkutane Injektion alle 3 Monate	4	1
Buserelin (Profact® Depot)		9,45 mg als subkutane Injektion alle 3 Monate	4	1
GnRH-Antagonisten				
Degarelix (Firmagon)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	80 mg als subkutane Injektion monatlich	12	1

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.

Datenquelle: (1-12).

a: Als zVT kommt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht. Geeignete Komparatoren stellen Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dar.

b: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT (13).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der Wirkstoffe der zVT sind den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bei Therapien, die kontinuierlich und länger als ein Jahr gegeben werden, unterscheiden sich die Jahrestherapiekosten zwischen den Jahren nicht, sodass die Kosten immer für einen Ein-Jahres-Zeitraum angegeben werden.

Zu bewertendes Arzneimittel

Olaparib+Abirateron und Prednison oder Prednisolon

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Olaparib-Dosis 300 mg (zwei 150 mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die Behandlung sollte bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Abirateron-Dosis 1.000 mg als tägliche Einmalgabe. Abirateron sollte zusammen mit zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral gegeben werden (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Abirateron und Prednison oder Prednisolon

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Abirateron-Dosis 1.000 mg als tägliche Einmalgabe. Beim mCRPC wird Abirateron mit 10 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet (6).

Enzalutamid

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Enzalutamid-Dosis 160 mg (vier 40 mg-Filmtabletten oder zwei 80 mg-Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe (8). Für Enzalutamid-Filmtabletten in der Wirkstärke von 80 mg liegt allerdings kein Eintrag in der Lauer-Taxe vor. Aus diesem Grund wird für die Kostenrechnung nur die Filmtablette in der Wirkstärke von 40 mg berücksichtigt.

Begleittherapie: Konventionelle Androgendeprivationstherapie

Die konventionelle ADT wird begleitend zur Verabreichung des zu bewertenden Arzneimittels oder der zVT fortgesetzt. Der G-BA benennt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2022-B-013) hierfür die chirurgische Kastration (Orchiektomie) oder die medikamentöse Kastration mittels GnRH-Agonisten bzw. -Antagonisten (13). Bei der chirurgischen Kastration handelt es sich um einen einmaligen Eingriff, der üblicherweise in einem Erkrankungsstadium vor dem mCRPC-Stadium durchgeführt wird. Daher werden die Kosten analog zu dem vorangegangenen G-BA Beschluss zu Olaparib (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-615) bei der Kostenberechnung in Abschnitt 3.3 nicht berücksichtigt (14).

Als GnRH-Agonisten stehen Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin und Histrelin zur Verfügung. Als GnRH-Antagonisten stehen Degarelix und Abarelix zur Verfügung. Für Histrelin und Abarelix liegen allerdings keine Einträge in der Lauer-Taxe vor. Im Arzneimittelinformationssystem des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) werden beide Wirkstoffe unter den nicht verkehrsfähigen Arzneimitteln gelistet. Für Histrelin und Abarelix können somit keine Angaben in Abschnitt 3.3 gemacht werden.

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

GnRH-Agonisten

Triptorelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Triptorelin-Dosis 22,5 mg, die alle sechs Monate (24 Wochen) als intramuskuläre Einzelinjektion angewendet wird. Bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten mit mCRPC, die mit GnRH-Agonisten wie Triptorelin behandelt werden und für eine Behandlung mit Abirateron, einem Inhibitor der Androgen-Biosynthese, oder Enzalutamid, einem Inhibitor der Androgenrezeptorfunktion, in Frage kommen, sollte die Behandlung mit GnRH-Agonisten fortgeführt werden (12).

Goserelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Goserelin-Dosis 10,8 mg, die alle drei Monate (12 Wochen) subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird (9).

Leuprorelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Leuprorelin-Dosis 11,25 mg, die alle drei Monate einmal als subkutane Injektion unter die Bauchhaut injiziert wird. Die Behandlung der Patienten mit einem GnRH-Agonisten kann auch nach Erreichen einer Kastrationsresistenz fortgeführt werden (7).

Buserelin

Gemäß Fachinformation beträgt die Buserelin-Dosis 9,45 mg (drei Implantatstäbchen aus einer Fertigspritze), die alle drei Monate subkutan unter die Bauchhaut injiziert wird (11).

GnRH-Antagonisten*Degarelix*

Gemäß Fachinformation wird eine Anfangsdosis von 240 mg nacheinander in zwei subkutanen Injektionen von je 120 mg gegeben. Darauf folgt eine monatliche Erhaltungsdosis von 80 mg, die als subkutane Injektion verabreicht wird. Die erste Erhaltungsdosis sollte einen Monat nach der Anfangsdosis gegeben werden (10).

Für die Kostenberechnung wird nur die monatliche Erhaltungsdosis berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib+Abirateron + Prednison oder Prednisolon			
Olaparib (Lynparza®)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Kontinuierlich, 2x täglich zwei 150 mg-Tabletten	365
Abirateron (Mylan)		Kontinuierlich, 1x täglich zwei 500 mg-Tabletten	365
Prednison (z. B. Decortin 5 mg®) Oder		Kontinuierlich, 2x täglich eine 5 mg- Tablette	365
Prednisolon (z. B. Predni H 5 mg®)		Kontinuierlich, 2x täglich eine 5 mg- Tablette	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien ^a			
Neue hormonelle Substanzen			
Abirateron+Prednison oder Prednisolon			
Abirateron (Mylan)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Kontinuierlich, 1x täglich zwei 500 mg-Tabletten	365
Prednison (Prednison 10 mg GALEN®) Oder		Kontinuierlich, 1x täglich eine 10 mg-Tablette	365
Prednisolon (z. B. Decortin H®)		Kontinuierlich, 1x täglich eine 10 mg-Tablette	365
Enzalutamid			
Enzalutamid (Xtandi™)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	Kontinuierlich, 1x täglich vier 40 mg-Tabletten	365
Begleittherapie ^b			
Konventionelle Androgendeprivationstherapie			
GnRH-Agonisten			
Triptorelin (z. B. Pamorelin® LA)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	22,5 mg als intra- muskuläre Einzel- injektion alle 6 Mo- nate (24 Wochen)	2
Goserelin (Zoladex®)		10,8 mg als subkutane Injektion (Implantat) alle 3 Monate	4
Leuprorelin (z. B. Leuprolin-ratiopharm®)		11,25 mg als subkutane Injektion (Implantat) alle 3 Monate	4
Buserelin (Profact® Depot)		9,45 mg als subkutane Injektion (Implantat) alle 3 Monate	4
GnRH-Antagonisten			
Degarelix (Firmagon)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	80 mg als subkutane Injektion monatlich	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<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> Datenquelle: (1-12). a: Als zVT kommt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht. Geeignete Komparatoren stellen Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dar. b: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT (13). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: 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				
Olaparib+Abirateron+Prednison oder Prednisolon				
Olaparib (Lynparza®)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	365	600 mg	219.000 mg (≙1.460 Tabletten)
Abirateron (Mylan)		365	1.000 mg	365.000 mg (≙730 Tabletten)
Prednison (z. B. Decortin® 5 mg) Oder		365	10 mg	3.650 mg (≙730 Tabletten)
Prednisolon (z. B. Predni H® 5 mg)		365	10 mg	3.650 mg (≙730 Tabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien ^a				
Neue hormonelle Substanzen				
Abirateron+Prednison oder Prednisolon				
Abirateron (Mylan)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	365	1.000 mg	365.000 mg (≅730 Tabletten)
Prednison (Prednison 10 mg GALEN®) Oder		365	10 mg	3.650 mg (≅365 Tabletten)
Prednisolon (z. B. Decortin® H)		365	10 mg	3.650 mg (≅365 Tabletten)
Enzalutamid				
Enzalutamid (Xtandi™)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	365	160 mg	58.400 mg (≅1.460 Tabletten)
Begleittherapie ^b				
Konventionelle Androgendeprivationstherapie				
GnRH-Agonisten				
Triptorelin (z. B. Pamorelin® LA)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	2	22,5 mg	45 mg (≅2 Flaschen)
Goserelin (Zoladex®)		4	10,8 mg	43,2 mg (≅4 Fertigspritzen)
Leuprorelin (z. B. Leuprolin-ratiopharm®)		4	11,25 mg	45 mg (≅4 Fertigspritzen)
Buserelin (Profact® Depot)		4	9,45 mg	37,8 mg (≅4 Fertigspritzen)

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)
GnRH-Antagonisten				
Degarelix (Firmagon)	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	12	80 mg	960 mg ($\cong$ 12 Flaschen)
Datenquelle: (15). a: Als zVT kommt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht. Geeignete Komparatoren stellen Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dar. b: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT (13). Die Berechnung erfolgt mit nicht gerundeten Zahlen in Excel. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Dosierung wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-12).

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Olaparib+Abirateron+Prednison oder Prednisolon		
Olaparib	Lynparza® (AstraZeneca AB) Packung mit 112 Tabletten à 150 mg PZN 13704317 4.945,66 €	4.664,73 [1,77 ^a ; 279,16 ^b]
Abirateron	Mylan (Viatis Healthcare GmbH) Packung mit 56 Tabletten à 500 mg PZN 17944254 749,64 €	712,83 [1,77 ^a ; 35,04 ^b]
Prednison	Decortin® (Merck Healthcare Germany GmbH) Packung mit 100 Tabletten à 5 mg PZN 262763 16,71 € ^c	14,51 [1,77 ^a ; 0,43 ^d]
Oder Prednisolon	Predni H Tablinen® (Zentiva Pharma GmbH) Packung mit 100 Tabletten à 5 mg PZN 831675 15,40 € ^c	13,30 [1,77 ^a ; 0,33 ^d]

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
Zweckmäßige Vergleichstherapien^e		
Neue hormonelle Substanzen		
Abirateron	Mylan (Viatris Healthcare GmbH) Packung mit 56 Tabletten à 500 mg PZN 17944254 749,64 €	712,83 [1,77 ^a ; 35,04 ^b]
Enzalutamid	Xtandi TM (Astellas) Packung mit 112 Tabletten à 40 mg PZN 13980224 3.193,29 €	3.191,52 [1,77 ^a ; - ^b]
Glucocorticoide		
Prednison	Prednison 10 mg GALEN [®] (GALENpharma GmbH) Packung mit 100 Tabletten à 10 mg PZN 11518970 21,19 € ^c	18,64 [1,77 ^a ; 0,78 ^d]
Prednisolon	Decortin [®] H (Merck Healthcare Germany GmbH) Packung mit 100 Tabletten à 10 mg PZN 2471436 17,78 € ^c	15,50 [1,77 ^a ; 0,51 ^d]
Begleittherapie^f		
Konventionelle Androgendeprivationstherapie		
GnRH-Agonisten		
Triptorelin	Pamorelin [®] LA 22,5 mg (Ipsen Pharma GmbH) Packung mit 1 Flasche Pulver zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension à 22,5 mg PZN 1164689 1.006,38 €	949,52 [1,77 ^a ; 55,09 ^b]
Goserelin	Zoladex [®] 10,8 mg (AstraZeneca GmbH) Packung mit 2 Fertigspritzen mit Depot-Implantat à 10,8 mg PZN 244831 1.013,52 €	956,26 [1,77 ^a ; 55,49 ^b]
Leuprorelin	Leuprolin-ratiopharm [®] 11,25 mg (ratiopharm GmbH) Packung mit 2 Fertigspritzen mit Depot-Implantat à 11,25 mg PZN 13839626 730,74 €	642,04 [1,77 ^a ; 86,93 ^b]

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
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat (CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH) Packung mit 2 Fertigspritzen mit Depot-Implantat à 9,45 mg PZN 577515 1.028,11 €	970,04 [1,77 ^a ; 56,30 ^b]
GnRH-Antagonisten		
Degarelix	Firmagon (Ferring Pharmaceuticals A/S) Packung mit 3 Flaschen Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung à 80 mg PZN 6436514 591,85 €	557,94 [1,77 ^a ; 32,14 ^b]
Datenquelle: (15, 16). a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1, SGB V. b: Herstellerrabatt gemäß Lauer-Taxe. c: Es handelt sich um einen Festbetrag. d: Sofern für bestimmte Wirkstoffe Festbeträge vorhanden waren, so wurden diese bei der Berechnung berücksichtigt. Vom Wert des Festbetrages wurden 10% des Herstellerabgabepreises und der Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V abgezogen. e: Als zVT kommt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht. Geeignete Komparatoren stellen Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dar. f: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT (13). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Die Kosten der Therapien wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2022) entnommen. Die Kostenberechnung wird im Folgenden für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel beispielhaft erklärt:

Der Preis für eine Packung Lynparza® 150 mg Filmtabletten errechnet sich aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) gemäß Lauer-Taxe (4.945,66 €) abzüglich:

- Herstellerrabatt gemäß Lauer-Taxe: 279,16 €
- Apothekenrabatt gemäß Absatz 1 § 130 SGB V: 1,77 €

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

Zur Berechnung der Arzneimittelkosten wurden jeweils die wirtschaftlichsten Packungsgrößen herangezogen und die wirtschaftlichste Stückelung dargestellt (15).

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 3-14 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Olaparib+ Abirateron+ Prednison oder Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien ^a				
Neue hormonelle Substanzen				
Abirateron+ Prednison oder Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Enzalutamid	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Begleittherapie ^b				
Konventionelle Androgendeprivationstherapie				
GnRH-Agonisten				
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-
Goserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Buserelin		-	-	-
GnRH-Antagonisten				
Degarelix	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-	-

Datenquelle: (1-12).

a: Als zVT kommt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht. Geeignete Komparatoren stellen Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dar.

b: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT (13).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Olaparib+Abirateron+ Prednison oder Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien ^a			
Neue hormonelle Substanzen			
Abirateron+Prednison oder Prednisolon	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Enzalutamid		-	-
Begleittherapie ^b			
Konventionelle Androgendeprivationstherapie			
GnRH-Agonisten			
Triptorelin	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-
Goserelin		-	-
Leuprorelin		-	-
Buserelin		-	-
GnRH-Antagonisten			
Degarelix	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	-	-

Datenquelle: (15).

a: Als zVT kommt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht. Geeignete Komparatoren stellen Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dar.

b: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT (13).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Olaparib+Abirateron+Prednison oder Prednisolon (+ADT ^a)					
Olaparib (Lynparza [®])	Erwachsene Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	60.808,09	-	-	60.808,09
Abirateron (Mylan)		9.292,25	-	-	9.292,25
Prednison (z. B. Decortin [®] 5 mg) Oder Prednisolon (z. B. Predni H [®] 5 mg)		105,92	-	-	105,92
		97,09	-	-	97,09
ADT ^a (Spanne) ^b		1.284,08 - 2.231,76	-	-	1.284,08 - 2.231,76
Summe (Spanne): 71.481,51 - 72.438,02					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien ^c					
Neue hormonelle Substanzen					
Abirateron+Prednison oder Prednisolon (+ADT ^a)					
Abirateron (Mylan)	Erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	9.292,25	-	-	9.292,25
Prednison (Prednison 10 mg GALEN [®]) Oder Prednisolon (z. B. Decortin [®] H)		68,04	-	-	68,04
		56,58	-	-	56,58
ADT ^a (Spanne) ^b		1.284,08 - 2.231,76	-	-	1.284,08 - 2.231,76
Summe (Spanne): 10.632,90 - 11.592,04					
Enzalutamid (+ADT ^a)					
Enzalutamid (Xtandi [™])	Erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist	41.603,74	-	-	41.603,74
ADT ^a (Spanne) ^b		1.284,08 - 2.231,76	-	-	1.284,08 - 2.231,76
Summe (Spanne): 42.887,82 - 43.835,50					
Datenquelle: (15).					
a: Als Begleittherapie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zVT (13).					
b: Die Jahrestherapiekosten der einzelnen Androgendeprivationstherapien sind im Folgenden mit aufsteigenden Preisen gelistet: Leuprorelin (z. B. Leuprorelin-radiopharm [®]): 1.284,08 €, Triptorelin (z. B. Pamorelin [®] LA): 1.899,04 €, Goserelin (Zoladex [®]): 1.912,52 €, Buserelin (Profact [®] Depot): 1.940,08 €, Degarelix (FIRMAGON): 2.231,76 €.					
c: Als zVT kommt eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe in Betracht. Geeignete Komparatoren stellen Abirateron (in Kombination mit Prednison oder Prednisolon) und Enzalutamid dar.					
Die Berechnung erfolgt mit nicht gerundeten Zahlen in Excel.					
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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.

Zur Behandlung von Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, kommen in Deutschland gemäß der zVT insbesondere Abirateron und Enzalutamid in Betracht. Die Wirkstoffe Abirateron und Enzalutamid sind für die Behandlung von Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung zugelassen, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (6, 8). Gemäß deutscher S3-Leitlinie werden Abirateron und Enzalutamid allerdings unabhängig von der Ausprägung der Krankheitssymptomatik empfohlen (17). Dies steht auch im Einklang mit den Ausführungen des G-BA im Beratungsgespräch vom 30.03.2022, denen zufolge eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln besteht (13). Da Olaparib im Anwendungsgebiet zusammen mit Abirateron verabreicht wird, müssen Patienten in der Zielpopulation grundsätzlich für eine Therapie mit Abirateron infrage kommen.

Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile nach Zulassung von Olaparib+Abirateron im vorliegenden Anwendungsgebiet ist derzeit nicht möglich. Einige der Aspekte, die einen Einfluss auf den Versorgungsanteil von Olaparib+Abirateron haben könnten, werden im Folgenden qualitativ diskutiert.

Kontraindikationen

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

- Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen und sollte nur stattfinden, wenn der Nutzen die potenziellen Risiken überwiegt.
- Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh-Klassifikation C). Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen.
- Patienten mit einer oder mehreren Überempfindlichkeit(en) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

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

- Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C).
- Patienten unter Behandlung in Kombination mit Ra-223. Eine Anwendung in diesen Fällen wird nicht empfohlen und es wird empfohlen, eine nachfolgende Behandlung mit Ra-223 nicht vor Ablauf von 5 Tagen nach der Einnahme der letzten Abirateron-Dosis in Kombination mit Prednison/Prednisolon zu beginnen.

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

Therapieabbrüche

Ein Unterbrechen bzw. der Abbruch einer Therapie mit Olaparib oder Abirateron ist gemäß der Fachinformationen vorgesehen für:

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

In der Studie PROpel brachen 65 Patienten (16,3%) im Olaparib+Abirateron-Arm mindestens eine Therapiekomponente aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, im Vergleichsarm waren es 41 Patienten (10,4%). Die mediane Behandlungsdauer betrug im Olaparib+Abirateron-Arm 564,0 Tage (Olaparib) bzw. 612,0 Tage (Abirateron) und im Placebo-Arm 476,5 Tage (Placebo) bzw. 477,0 Tage (Abirateron) (Datenschnitt DCO2: 14.03.2022, vgl. Modul 4A des vorliegenden Dossiers).

Ambulanter Versorgungsbereich

Aufgrund der oralen Darreichungsform von Olaparib und den Wirkstoffen Abirateron und Prednison oder Prednisolon ist davon auszugehen, dass der Großteil der Patienten im ambulanten Sektor versorgt wird.

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

In der Gesamtschau des vorherigen Abschnittes ergeben sich keine erheblichen Änderungen zu den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT sowie zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entstammen den Fachinformationen (1-12). Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.11.2022) entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte berechnet (15, 16).

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. AstraZeneca AB. Fachinformation - Lynparza® 100 mg Filmtabletten/ Lynparza® 150 mg Filmtabletten [Stand 12/2022]. 2022.
2. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation - Predni H Tablinen® 5 mg Tabletten/Predni H Tablinen® 20 mg Tabletten/Predni H Tablinen® 50 mg Tabletten [Stand: 02/2022]. 2022.
3. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation - Decortin® Tabletten [Stand: 02/2022]. 2022.
4. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation - Decortin® H Tabletten [Stand: 02/2022]. 2022.
5. GALENpharma GmbH. Fachinformation - Prednison 5/10/20/50 mg GALEN® Tabletten [Stand: 03/2021]. 2021.
6. Mylan Ireland Limited. Fachinformation - Abirateron Mylan Filmtabletten [Stand 06/2022]. 2022.
7. ratiopharm GmbH. Fachinformation - Leuprolin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat [Stand 05/2022]. 2022.
8. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation - Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten [Stand 05/2022]. 2022.
9. AstraZeneca GmbH. Fachinformation - Zoladex® 10,8 mg [Stand 03/2022]. 2022.
10. Ferring Pharmaceuticals A/S. Fachinformation - FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [Stand: 03/2022]. 2022.
11. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation - Profact® Depot 9,45 mg [Stand 03/2020]. 2020.
12. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation - Pamorelin® LA 22,5 mg [Stand 11/2021]. 2021.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-013, Olaparib zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. 2022.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). 2021.
15. AstraZeneca GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3. 2022.
16. Lauer Fischer GmbH. WEBAPO Infosystem LAUER-Taxe Kompetenz online [Datenstand: 15.11.2022]. 2022. Aufgerufen am: 15.11.2022. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
17. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, AWMF Registernummer: 043/022OL. 2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die nachfolgenden Angaben zu den Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation wurden der EPAR-Produktinformation zu Lynparza[®] entnommen (1).

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

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

Therapie bei mCRPC in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:

Vor der Anwendung von Lynparza in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon bei Patienten mit mCRPC ist keine genomische Testung erforderlich.

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

Dosierung

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

Die empfohlene Lynparza-Dosis für die Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon beim Prostatakarzinom beträgt 300 mg (zwei 150-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 600 mg. Die 100-mg-Tablette steht für Dosisreduktionen zur Verfügung.

Lynparza in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon

Wenn Lynparza in Kombination mit Abirateron zur Behandlung von Patienten mit mCRPC angewendet wird, beträgt die Dosis von Abirateron 1000 mg oral einmal täglich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Abirateron sollte zusammen mit zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral gegeben werden. Es wird auf die vollständige Fachinformation für Abirateron verwiesen.

Dauer der Behandlung***Therapie bei mCRPC in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon:***

Es wird empfohlen, die Therapie bis zur Progression der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzuführen, wenn Lynparza in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon angewendet wird. Eine Therapie mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon(GnRH)-Analogon sollte während der Behandlung bei allen Patienten fortgeführt werden, oder die Patienten sollten sich vorher einer bilateralen Orchiektomie unterzogen haben. Es wird auf die Fachinformation für Abirateron verwiesen.

Es liegen keine Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten für eine erneute Behandlung mit Lynparza bei Prostatakarzinom-Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Vergessene Dosis

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

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

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

Dosisanpassungen bei Anwendung zusammen mit CYP3A-Inhibitoren

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

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich.

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

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

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

Lynparza wird für die Anwendung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/min) nicht empfohlen, da die Sicherheit und Pharmakokinetik bei diesen Patienten nicht untersucht wurden. Lynparza darf bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion nur angewendet werden, wenn der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt. Der Patient sollte hinsichtlich Nierenfunktion und Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden.

Beeinträchtigung der Leberfunktion

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

Patienten nicht kaukasischer Abstammung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Lynparza ist zum Einnehmen.

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

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

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

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

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

Bei Patienten, die mit Lynparza behandelt wurden, wurde über hämatologische Toxizität berichtet, darunter klinische Diagnosen und/oder Laborbefunde von im Allgemeinen leichter oder mäßiger Anämie (CTCAE-Grad 1 oder 2), Neutropenie, Thrombozytopenie und Lymphopenie. Patienten sollten die Behandlung mit Lynparza erst beginnen, wenn sie sich von der hämatologischen Toxizität aufgrund einer vorangegangenen Krebstherapie erholt haben (die Spiegel von Hämoglobin, Thrombozyten und der Neutrophilen sollten $\leq$ CTCAE-Grad 1 sein). Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

Die Gesamtinzidenz des myelodysplastischen Syndroms/der akuten myeloischen Leukämie (MDS/AML) bei Patienten, die in klinischen Studien Lynparza als Monotherapie (einschließlich Langzeitüberlebens-Follow-up) erhielten, betrug $<1,5\%$, mit einer höheren Inzidenz bei Patientinnen mit BRCAm Platin-sensitivem rezidiertem Ovarialkarzinom. Diese Patientinnen hatten mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten und wurden über 5 Jahre nachbeobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Mehrheit der Ereignisse verlief tödlich. Bei den Patienten, die MDS/AML entwickelten, betrug die Therapiedauer mit Olaparib zwischen <6 Monaten und >4 Jahren.

Bei Verdacht auf MDS/AML, sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei mit Lynparza behandelten Patienten sind venöse thromboembolische Ereignisse, vorwiegend Fälle von Lungenembolie, ohne konsistentes klinisches Muster aufgetreten. Bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ebenfalls eine Androgenentzugstherapie erhielten, wurde eine höhere Inzidenz im Vergleich zu den anderen zugelassenen Indikationen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Patienten mit einem venösen thromboembolischen Ereignis (VTE) in der Vorgeschichte können ein höheres Risiko für ein erneutes Auftreten haben und sollten entsprechend überwacht werden.

Pneumonitis

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

Embryo-fetale Toxizität

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

Schwangerschaft/Empfängnisverhütung

Lynparza sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Therapie mit Lynparza, während der Therapie und noch 6 Monate nach Einnahme der letzten Dosis von Lynparza zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Es werden zwei hocheffektive und einander ergänzende Verhütungsmethoden empfohlen. Männliche Patienten und ihre weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter sollten während der Therapie und noch 3 Monate nach der Einnahme der letzten Dosis von Lynparza ein zuverlässiges Verhütungsmittel anwenden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Wechselwirkungen

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

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

Natrium

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

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

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

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

Pharmakokinetische Wechselwirkungen***Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Olaparib***

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

Eine klinische Studie zur Evaluation der Auswirkung von Itraconazol, einem bekannten CYP3A-Inhibitor, hat gezeigt, dass die Anwendung zusammen mit Olaparib die durchschnittliche C_{max} von Olaparib um 42% (90%-KI: 33-52%) und die durchschnittliche AUC um 170% (90%-KI: 144-197%) erhöhte. Daher wird die Anwendung bekannter starker Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Telithromycin, Clarithromycin, Proteaseinhibitoren verstärkt mit Ritonavir oder Cobicistat, Boceprevir, Telaprevir) oder moderater Inhibitoren (z. B. Erythromycin, Diltiazem, Fluconazol, Verapamil) dieses Isoenzym zusammen mit Lynparza nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Wenn starke oder moderate CYP3A-Inhibitoren gleichzeitig angewendet werden müssen, sollte die Dosis von Lynparza reduziert werden.

Die empfohlene reduzierte Lynparza-Dosis bei einem starken CYP3A-Inhibitor beträgt 100 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 200 mg) oder bei einem moderaten CYP3A-Inhibitor 150 mg zweimal täglich eingenommen (entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 300 mg) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation). Es wird ebenfalls nicht empfohlen, während der Lynparza-Therapie Grapefruitsaft zu konsumieren, weil es sich dabei um einen CYP3A-Inhibitor handelt.

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

Auswirkung von Olaparib auf andere Arzneimittel

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

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

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

In vitro wurde gezeigt, dass Olaparib ein Inhibitor von BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 und MATE2K ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Olaparib die Exposition von Substraten des BCRP (z. B. Methotrexat, Rosuvastatin), der OATP1B1 (z. B. Bosentan, Glibenclamid, Repaglinid, Statine und Valsartan), OCT1 (z. B. Metformin), OCT2 (z. B. Serumkreatinin), OAT3 (z. B. Furosemid und Methotrexat), MATE1 (z. B. Metformin) und MATE2K (z. B. Metformin) erhöhen kann. Olaparib sollte insbesondere in Kombination mit Statinen mit Vorsicht angewendet werden.

Kombination mit Anastrozol, Letrozol und Tamoxifen

Zur Bewertung der Kombination von Olaparib mit Anastrozol, Letrozol oder Tamoxifen wurde eine klinische Studie durchgeführt. Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beobachtet.

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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen

Für Patienten der Zielpopulation nicht zutreffend.

Empfängnisverhütung bei Männern

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

Schwangerschaft

Für Patienten der Zielpopulation nicht zutreffend.

Stillzeit

Für Patienten der Zielpopulation nicht zutreffend.

Fertilität

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

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

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

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

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

Nebenwirkungen des Grades ≥ 3 , die bei $>2\%$ der Patienten auftraten, waren Anämie (15%), Neutropenie (5%), Fatigue/Asthenie (4%), Leukopenie (3%) und Thrombozytopenie (2%). Nebenwirkungen, die bei der Monotherapie am häufigsten zu Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen führten, waren Anämie (16%), Übelkeit (7%), Fatigue/Asthenie (6%), Neutropenie (6%) und Erbrechen (6%). Nebenwirkungen, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führten, waren Anämie (1,7%), Übelkeit (0,9%), Fatigue/Asthenie (0,8%), Thrombozytopenie (0,7%), Neutropenie (0,6%) und Erbrechen (0,5%).

Wenn Lynparza in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon beim Prostatakarzinom angewendet wird, entspricht das Sicherheitsprofil im Allgemeinen dem der Einzelsubstanzen.

Unerwünschte Ereignisse führten bei Anwendung in Kombination mit Abirateron bei 46,9% der Patienten zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion von Olaparib. Bei 16,2% bzw. 8,1% der Patienten führten sie zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie von Olaparib/Abirateron bzw. Placebo/Abirateron. Die Nebenwirkungen, die am häufigsten zur Dosisunterbrechung und/oder -reduktion führten, waren Anämie (15,6%), Übelkeit (3%), Fatigue/Asthenie (2,6%) und Neutropenie (2,1%). Die Nebenwirkung, die am häufigsten zu einem dauerhaften Absetzen der Therapie führte, war Anämie (4,1%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 4098 Patienten mit soliden Tumoren, die Lynparza als Monotherapie im Rahmen klinischer Studien in der empfohlenen Dosierung erhielten.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien bei Patienten ermittelt, die eine Lynparza-Monotherapie mit bekannter Patientenexposition erhielten. Nebenwirkungen sind gemäß MedDRA-Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und den MedDRA-bevorzugten Begriffen in Tabelle 3-18 aufgelistet. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-18: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Risiko	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich MDS/AML ^a	Gelegentlich MDS/AML ^a
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig Anämie ^a , Neutropenie ^a , Leukopenie ^a Häufig Lymphopenie ^a , Thrombozytopenie ^a	Sehr häufig Anämie ^a Häufig Neutropenie ^a , Thrombozytopenie ^a , Leukopenie ^a , Lymphopenie ^a
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich Überempfindlichkeit ^a Selten Angioödem*	Selten Überempfindlichkeit ^a
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Verminderter Appetit	Gelegentlich Verminderter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie ^a	Gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig Husten ^a , Dyspnoe ^a	Häufig Dyspnoe ^a Gelegentlich Husten ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Sehr häufig Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Dyspepsie Häufig Stomatitis ^a , Schmerzen im Oberbauch	Häufig Erbrechen, Übelkeit Gelegentlich Stomatitis ^a , Diarrhö Selten Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig Hautausschlag ^a Gelegentlich Dermatitis ^a Selten Erythema nodosum	Gelegentlich Hautausschlag ^a Selten Dermatitis ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)	Häufig Fatigue (einschließlich Asthenie)
Untersuchungen ^b	Häufig Erhöhter Kreatininwert im Blut Gelegentlich Erhöhtes mittleres Zellvolumen	Selten Erhöhter Kreatininwert im Blut

Risiko	Nebenwirkungen	
MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit aller CTCAE-Grade	Häufigkeit des CTCAE-Grades 3 und darüber
Gefäßerkrankungen	Häufig Venöse Thromboembolie ^a	Häufig Venöse Thromboembolie ^a
a: MDS/AML schließt die bevorzugten Begriffe (preferred terms, PTs) akute myeloische Leukämie, myelodysplastisches Syndrom und myeloische Leukämie ein. Anämie schließt die PTs Anämie, makrozytäre Anämie, Erythropenie, Abnahme des Hämatokritwertes, Abnahme des Hämoglobinwertes, normozytäre Anämie und Abnahme der Anzahl roter Blutzellen ein. Neutropenie schließt die PTs febrile Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Abnahme der Neutrophilenanzahl ein. Thrombozytopenie schließt die PTs Abnahme der Thrombozytenanzahl und Thrombozytopenie ein. Leukopenie schließt die PTs Leukopenie und Abnahme der weißen Blutzellen ein. Lymphopenie schließt die PTs Abnahme der Lymphozytenanzahl und Lymphopenie ein. Überempfindlichkeit schließt die PTs Überempfindlichkeit gegenüber einem Arzneimittel und Überempfindlichkeit ein. Dysgeusie schließt die PTs Dysgeusie und Geschmacksstörung ein. Husten schließt die PTs Husten und produktiver Husten ein. Dyspnoe schließt die PTs Dyspnoe und Dyspnoe bei Belastung ein. Stomatitis schließt die PTs aphthöse Ulzeration, Ulzeration im Mund und Stomatitis ein. Ausschlag schließt die PTs Erythem, exfoliativer Hautausschlag, Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, makulopapulärer Ausschlag, papulärer Ausschlag und pruritischer Ausschlag ein. Dermatitis schließt die PTs Dermatitis und allergische Dermatitis ein. Venöse Thromboembolie schließt die PTs Embolie, Lungenembolie, Thrombose, tiefe Venenthrombose, Thrombose der Vena Cava und Venenthrombose ein. b: Erfasste Laborergebnisse sind unten dargestellt in den Abschnitten <i>Hämatologische Toxizität</i> und <i>Sonstige Laborergebnisse</i>. * Beobachtet nach Markteinführung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität

Anämie und andere hämatologische Toxizitäten waren in der Regel von geringem Schweregrad (CTCAE-Grad 1 oder 2), allerdings gab es Berichte über derartige Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher. Anämie war die häufigste Nebenwirkung des CTCAE-Grades ≥ 3 , die in klinischen Studien berichtet wurde. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Anämie betrug ungefähr 4 Wochen (ungefähr 7 Wochen für Ereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3). Anämie wurde mit Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen (siehe Abschnitt 4.2) und gegebenenfalls mit Bluttransfusionen behandelt. In klinischen Studien mit der Tabletten-Darreichungsform betrug die Inzidenz von Anämie 35,2% (14,8% mit CTCAE-Grad ≥ 3) und die Inzidenzen von Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen sowie Therapieabbrüchen aufgrund von Anämie betrugen 16,4%, 11,1% bzw. 2,1%. 15,6% der mit Olaparib behandelten Patienten benötigten eine oder mehrere Bluttransfusionen. Eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Olaparib und Abnahmen des Hämoglobins wurde gezeigt. In klinischen Studien mit Lynparza betrug die Inzidenz von Verschiebungen (Abnahmen) des CTCAE-Grades ≥ 2 gegenüber dem Ausgangswert bei Hämoglobin 21%, bei der absoluten Anzahl von Neutrophilen 17%, Thrombozyten 5%, Lymphozyten 26% und Leukozyten 19% (alle % sind als ungefähre Angaben zu verstehen).

Die Inzidenz von Erhöhungen des mittleren korpuskulären Volumens von niedrigen oder normalen Baseline-Werten bis über das ULN hinaus betrug ca. 51%. Die Spiegel schienen sich nach einem Behandlungsabbruch wieder zu normalisieren und keine klinischen Konsequenzen zu haben.

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

Myelodysplastisches Syndrom/Akute myeloische Leukämie

MDS/AML sind schwerwiegende Nebenwirkungen, die über alle Indikationen in klinischen Monotherapie-Studien mit der therapeutischen Dosierung gelegentlich auftraten (0,8%). Die Inzidenz betrug 0,5% einschließlich der während des Langzeitsicherheits-Follow-up berichteten Ereignisse (die Rate wurde basierend auf der gesamten Sicherheitspopulation von 17.923 Patienten berechnet, die mindestens eine orale Dosis von Olaparib im Rahmen von klinischen Studien erhalten hatten). Bei allen Patienten lagen Faktoren vor, die potenziell zur Entwicklung von MDS/AML beigetragen haben, da alle Patienten zuvor Platin-basierte Chemotherapien erhalten hatten. Viele hatten auch andere DNA-schädigende Wirkstoffe und Strahlentherapie erhalten. Die Mehrzahl der Berichte betraf Träger einer Keimbahn-Mutation des Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gens 1 oder 2 (gBRCA1/2). Die Inzidenz der MDS/AML-Fälle war bei Patienten mit gBRCA1m und gBRCA2m ähnlich (1,6% bzw. 1,2%). Einige der Patienten hatten eine Krebserkrankung oder eine Knochenmarksdysplasie in der Vorgeschichte.

Bei Patientinnen mit BRCAm Platin-sensitivem rezidiertem Ovarialkarzinom, die mindestens zwei vorangegangene Linien einer Platin-haltigen Chemotherapie erhalten hatten und im Rahmen der Studie bis zur Krankheitsprogression behandelt wurden (SOLO2-Studie, Olaparib-Behandlung >2 Jahre bei 45% der Patientinnen), betrug die Inzidenz für MDS/AML nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren 8% bei Patientinnen, die Olaparib erhalten hatten und 4% bei Patientinnen, die Placebo erhalten hatten. Im Olaparib-Arm traten 9 der 16 Fälle mit MDS/AML nach dem Absetzen von Olaparib während des Follow-up zum Überleben auf. Die Inzidenz von MDS/AML wurde im Kontext des verlängerten Gesamtüberlebens im Olaparib-Arm und eines späten Auftretens der MDS/AML beobachtet. Im Erstlinien-Setting, wenn eine Olaparib-Erhaltungstherapie nach einer Linie einer Platin-haltigen Chemotherapie für eine Dauer von 2 Jahren angewendet wird, bleibt das Risiko für MDS/AML nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren <1,5% (1,2% in der SOLO1-Studie und 0,7% in der PAOLA-1-Studie). Zu Risikominimierung und -management siehe Abschnitt 4.4.

Venöse thromboembolische Ereignisse

Bei Männern mit mCRPC, die Olaparib plus Abirateron als Erstlinientherapie erhielten (PROpel-Studie), betrug die Inzidenz für venöse thromboembolische Ereignisse 8% im Olaparib-plus-Abirateron-Arm und 3,3% im Placebo-plus-Abirateron-Arm. In dieser Studie betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten 170 Tage (Bereich: 12 bis 906 Tage). Die Mehrheit der Patienten erholte sich von dem Ereignis und konnte die Olaparib-Behandlung mit medizinischer Standardtherapie fortführen.

Patienten mit signifikanter kardivaskulärer Erkrankung waren ausgeschlossen. Für kardiovaskuläre Ausschlusskriterien wird auf die Fachinformation für Abirateron (Abschnitt 4.4) verwiesen.

Sonstige Laborergebnisse

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

Gastrointestinale Toxizität

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

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien durchgeführt.

Weitere besondere Patientengruppen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]

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

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]

4 Jahre.

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

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

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

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

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

„[...]“

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

[...]“

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

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

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

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

Der EPAR zu Lynparza® enthält keinen Anhang IV zu Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, es ergeben sich somit keine weiteren Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (1).

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Zur Risikominimierung („*Risk minimisation measures*“) sind im CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report die in Tabelle 3-19 aufgelisteten Maßnahmen beschrieben (2).

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Maßnahmen zur Risikominimierung

Risiko	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige bekannte Risiken		
Myelodysplastisches Syndrom/ Akute myeloische Leukämie	Routine Risiko-Kommunikation in: - Fachinformation Abschnitt 4.4 und 4.8 - Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: - Gezielter follow-up Safety-Fragebogen - Kumulative Bewertung (mit jedem jährlichen PBRER zur Verfügung gestellt)
Wichtige potenzielle Risiken		
Neue primäre Neoplasien	Keine	Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und Signalerfassung hinausgehen: Gezielter follow-up Safety-Fragebogen
Auswirkungen auf embryo-fetales Überleben und embryo-fetale Entwicklung	Routine Risiko-Kommunikation in: - Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6 - Gebrauchsinformation Abschnitt 2	Routine
Fehlende Information		
Langzeiteffekte von/potenzielle Langzeittoxizität gegenüber Olaparib	Keine	Routine
Datenquelle: (2). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der EPAR-Produktinformation und dem finalen CHMP Assessment Report der Type-II-Variation zur Indikationserweiterung von Olaparib entnommen (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. AstraZeneca AB. EPAR-Produktinformation Lynparza® (Olaparib). 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report - Lynparza. International non-proprietary name: olaparib. Procedure No. EMEA/H/C/003726/II/0053. 2022.

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 3-20 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 3-20 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 3-20: 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	Großes Blutbild	„Eine Untersuchung des großen Blutbilds bei Behandlungsbeginn und nachfolgende monatliche Kontrollen werden für die ersten 12 Behandlungsmonate sowie danach in periodischen Abständen empfohlen, um klinisch signifikante Veränderungen dieser Parameter während der Behandlung beobachten zu können.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4) „Es wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung, im Verlauf der ersten 12 Behandlungsmonate monatlich und danach in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des gesamten Blutbilds durchzuführen, um während der Behandlung klinisch signifikante Veränderungen aller Parameter zu überwachen, die gegebenenfalls eine Unterbrechung oder Dosisreduktion und/oder eine zusätzliche Therapie erforderlich machen.“ (Seite 4, Abschnitt 4.8)	Ja
2	Hämatologische Untersuchung	„Sollte ein Patient eine schwerwiegende hämatologische Toxizität entwickeln oder eine Bluttransfusion benötigen, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine entsprechende hämatologische Untersuchung veranlasst werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
3	Analyse des Knochenmarks und/oder zytogenetische Blutanalyse	„Wenn die Blutparameter auch nach einer 4-wöchigen Unterbrechung der Behandlung mit Lynparza klinisch abnormal bleiben, werden eine Analyse des Knochenmarks und/oder eine zytogenetische Blutanalyse empfohlen.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4) „Bei Verdacht auf MDS/AML, sollte der Patient zu weiteren Untersuchungen, einschließlich Knochenmarksanalyse und Blutentnahme für die Zytogenetik, an einen Hämatologen überwiesen werden. Wenn nach den Untersuchungen aufgrund der länger anhaltenden hämatologischen Toxizität MDS/AML bestätigt wird, sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Nein
4	Überwachung von VTE	„Patienten müssen auf klinische Anzeichen und Symptome einer Venenthrombose und einer Lungenembolie überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Ja
5	Lungenuntersuchung	„Wenn Patienten neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome wie Dyspnoe, Husten und Fieber entwickeln oder wenn ein abnormer Befund beim Thorax-Röntgen festgestellt wird, sollte die Behandlung mit Lynparza unterbrochen und eine unverzügliche Untersuchung eingeleitet werden. Bei einer bestätigten Pneumonie sollte Lynparza abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden.“ (Seite 2, Abschnitt 4.4)	Ja
Datenquelle: (1). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist Dezember 2022 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 bei.

Die in Tabelle 3-20 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

Die verwendete EBM-Version hat den Stand 4. Quartal 2022 (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. AstraZeneca AB. Fachinformation - Lynparza® 100 mg Filmtabletten/ Lynparza® 150 mg Filmtabletten [Stand 12/2022]. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2022. 2022.