

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan (Pluvicto®)

Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positivem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden

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

Stand: 20.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	56
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	58
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	59
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	68
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	68
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	80
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	89
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	90
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	112
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC	16
Tabelle 3-2: Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019	26
Tabelle 3-3: Altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019, Altersgruppen 0 - 85+	26
Tabelle 3-4: 1-, 5-, 10-Jahres-Prävalenzen des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019	29
Tabelle 3-5: Altersspezifische 1-, 5-, 10-Jahres-Prävalenzen des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019, Altersgruppen 0 - 75+	29
Tabelle 3-6: Mortalität des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020	32
Tabelle 3-7: Altersspezifische Mortalität des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020, Altersgruppen 0 - 85+	32
Tabelle 3-8: In der retrospektiven Kohortenstudie berücksichtigte ARPI	38
Tabelle 3-9: In der retrospektiven Kohortenstudie berücksichtigte Taxane	38
Tabelle 3-10: Arzneimittel, die auf eine spätere Therapielinie hinweisen	38
Tabelle 3-11: Alle in der retrospektiven Kohortenstudie betrachteten Therapien	39
Tabelle 3-12: Sonstige in retrospektiven Kohortenstudie betrachteten antineoplastischen Wirkstoffe (L01)	40
Tabelle 3-13: Versicherte der Ausgangspopulation in der InGef-FDB im Zeitraum 2017 bis 2020	47
Tabelle 3-14: Versicherte mit Diagnose eines Prostatakarzinoms in der InGef-FDB im Zeitraum 2017 bis 2020	48
Tabelle 3-15: Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan in der InGef-FDB im Zeitraum 2017 bis 2020	49
Tabelle 3-16: Versicherte mit Prostatakarzinom, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde	50
Tabelle 3-17: Männliche Versicherte der GKV im Zeitraum 2017 bis 2020 (Bund, Versicherte exkl. Versicherte mit Wohnsitz im Ausland)	50
Tabelle 3-18: Hochgerechnete Versicherte mit Diagnose eines Prostatakarzinoms in der GKV im Zeitraum 2017 bis 2020	51
Tabelle 3-19: Hochgerechnete Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan in der GKV im Zeitraum 2017 bis 2020	52
Tabelle 3-20: Hochgerechnete Versicherte mit Prostatakarzinom, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde	53
Tabelle 3-21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	57

Tabelle 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	58
Tabelle 3-23: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-24: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-25: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	76
Tabelle 3-26: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	82
Tabelle 3-29: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	83
Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	84
Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung	108
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	112

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathogenese des Prostatakarzinoms.....	14
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten für das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) in Deutschland ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision	23
Abbildung 3: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose (ICD-10 C61) in Deutschland, 2017-2018 DCO: Death Certificate Only; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; TNM: Tumor Nodes Metastasis UICC: Union Internationale Contre le Cancer Quelle: [1] ..	23
Abbildung 4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) im internationalen Vergleich ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision Quelle: [1]	24
Abbildung 5: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) (ICD-10 C61) in Deutschland, 2017-2018 ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision Quelle: [1].....	25
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Auswahl der in der Routinedatenanalyse betrachteten Populationen ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; mPC: Metastasiertes Prostatakarzinom	47

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
¹⁷⁷ Lu	Lutetium-177
¹⁸ F	Fluor-18
⁶⁸ Ga	Gallium-68
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMG	Arzneimittelgesetz
AR	Androgenrezeptor
ARDT	Androgenrezeptor-gerichtete Therapie
ARPI	Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AUC	Area Under the Curve
BCR	Biochemisches Rezidiv
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRCA	Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen
BSC	Best Supportive Care
BSoC	Best Standard of Care
CLcr	Kreatinin-Clearance
cm	Zentimeter
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCO	Death Certificate Only
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRU	Digitale rektale Untersuchung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
FDB	Forschungsdatenbank
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GMP	Good Manufacturing Practice
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
kg	Kilogramm
l	Liter
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
m ²	Quadratmeter
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
MBq	Megabecquerel
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mg	Milligramm
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
min	Minute
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mPC	Metastasiertes Prostatakarzinom
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NCA	Zuständige nationale Behörde (National Competent Authority)
ng	Nanogramm
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
nmol	Nanomol

Abkürzung	Bedeutung
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PARP	Poly(ADP-ribose)-Polymerasen
PC	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissionstomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor Nodes Metastasis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal
WHO	World Health Organization
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt festgelegt [1]:

„Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,
- Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA 1/2 Mutation),
- Best-Supportive-Care“.

Die Formulierung des von der European Medicines Agency (EMA) für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan festgelegten Anwendungsgebiets [2] unterscheidet sich von derjenigen, die dem G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [1] vorlag. Beim Unterschied handelt es sich lediglich um eine Konkretisierung dahingehend, dass der Wirkstoff „in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs“ [2] angewendet wird¹. Aus dieser Konkretisierung ergibt sich entsprechend den Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 G-BA VerfO keine andere zweckmäßige Vergleichstherapie als die vom G-BA im Beratungsgespräch festgelegte „patientenindividuelle Therapie“. Eine Neubestimmung ist daher aus Sicht von Novartis Radiopharmaceuticals GmbH nicht erforderlich. Ebenso bleibt die Eignung der Gesamtpopulation der Studie VISION für die frühe Nutzenbewertung hiervon unberührt.

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).

Beratungsgespräche mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fanden am 8. April 2020 unter der Vorgangsnummer 2020-B-019 [3] sowie am 11. August 2021 unter der Vorgangsnummer 2020-B-174 [1] statt. Bei letztgenanntem Termin legte der G-BA die in Abschnitt 3.1.1 genannte zweckmäßige Vergleichstherapie fest.

¹ Zur besseren Lesbarkeit werden die Begriffe „Androgenrezeptor-gerichtete Therapie (ARDT)“, Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI), „Neuartige Wirkstoffe der Androgenachse“ (NAAD) sowie Begriffe im Sinne von „neue hormonelle Substanz“ nachfolgend vereinheitlicht als „ARPI“ bezeichnet. Grundsätzlich zugelassen sind in Deutschland die ARPI Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid. Im mCRPC zugelassen sind Abirateron und Enzalutamid.

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.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 basieren auf der Niederschrift zur G-BA Beratung, die vom G-BA bereitgestellt wurde.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-174. Lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (5. Oktober 2021); 2021.
2. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Fachinformation Pluvicto[®]. Stand: Dezember 2022; 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-019. ^{177}Lu -PSMA-617 zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (2. Juni 2020); 2020.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Das Prostatakarzinom ist die häufigste bösartige Krebserkrankung bei Männern und mit jährlich mehr als 15.000 Sterbefällen die zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache bei Männern in Deutschland [1]. Die altersstandardisierte Inzidenzrate liegt bei 99,1/100.000 (2018), das mittlere Erkrankungsalter bei 71 Jahren [1]. Die altersstandardisierte Sterberate betrug 2019 in Deutschland 18,7/100.000 [1], wobei die individuelle Prognose eines Patienten von dem Status des Primärtumors, der Metastasierung und der Hormonabhängigkeit bzw. -unabhängigkeit des Tumorwachstums abhängt. Ein klinisch in Erscheinung tretendes Prostatakarzinom ist überwiegend eine progrediente Erkrankung, die sich in einem dynamischen Prozess definierter klinischer Stadien vollzieht. Mit jedem Stadium erhöht sich nicht nur die Wahrscheinlichkeit der weiteren Progredienz, sondern auch die Mortalität. Das finale Stadium, das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) hat dabei mit 56 % die höchste jährliche Sterblichkeit innerhalb des Prostatakarzinoms [2]. Die mediane Überlebensdauer liegt bei mCRPC-Patienten zwischen 1 bis 2 Jahren [3].

Pathogenese des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren stellt das Alter einen zentralen Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms dar [4]. Sind bereits Verwandte ersten Grades an einem Prostatakarzinom erkrankt, verdoppelt sich dieses Risiko im Vergleich zur Gesamtbevölkerung [5]. Hintergrund könnten hierbei Fehler im zellulären Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Reparatursystem sein, da Mutationen der Tumorsuppressorgene BRCA1 und BRCA2 das Risiko eines Prostatakarzinoms insgesamt 1,9-fach erhöhen [6]. Als weiterer Risikofaktor wurden bestimmte ethnische Zugehörigkeiten identifiziert [7]. Ein Zusammenhang mit vermeidbaren, die allgemeine Lebensführung betreffenden Risikofaktoren konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden [8]. Die überwiegende Mehrheit der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome (> 90 %), sie entwickeln sich aus den Drüsenzellen der Prostata. Die maligne Transformation beginnt mit einer prämaligen Läsion, der prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN), die mit dem Auftreten weiterer schwerer Proliferations- und Differenzierungsstörungen schließlich zum Prostatakarzinom führen kann [9].

Bei einem lokalisiertem Prostatakarzinom, das noch nicht über die Prostata-Kapsel hinausgewachsen ist, ist eine Heilung mittels Operation oder Bestrahlung prinzipiell noch möglich. Da in diesem frühen Stadium kaum Symptome auftreten, resultieren entsprechende Diagnosen meist aus dem Prostatakarzinom-Screening [10]. Nach weiterem lokalem Fortschreiten überwindet das Prostatakarzinom die Prostata-Kapsel und breitet sich in angrenzende Organe aus. Bedrängt der Tumor die Harnröhre, treten die typischen Miktionsstörungen auf. Da die kanzerogene Zellproliferation zunächst androgenabhängig ist, wird in diesem Stadium meist eine Androgendeprivationstherapie (ADT) als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt, um den Testosteronspiegel auf „Kastrationsniveau“ zu senken (Testosteron < 50 ng/dl oder < 1,7 nmol/l). Mit einer medikamentösen oder chirurgischen Androgendeprivation kann das Wachstum androgensensitiver Prostatakarzinome verschiedener Stadien reduziert werden, Tumore bilden sich zurück [11, 12].

Obwohl die Mehrzahl der Patienten initial auf eine ADT anspricht, entwickeln sich die meisten Prostatakarzinome zu einem kastrationsresistenten Typ weiter, der in Abwesenheit von Testosteron bzw. bei Serumkastrationslevel von Testosteron weiterwächst bzw. erneut auftritt (kastrationsresistentes Prostatakarzinom; CRPC) [13, 14]).

Eine Metastasierung ist sowohl bei androgensensitiven wie auch kastrationsresistenten Prostatakarzinomen möglich (Abbildung 1), jedoch ist gerade das CRPC häufig mit Metastasen assoziiert, die ihren Ursprung vermutlich in prostaticischen Basal- oder Luminalzellen haben [15]. Bei mehr als 90 % der mCRPC-Patienten treten Knochenmetastasen auf [16] mit den entsprechend schweren Symptomen wie Knochenschmerzen und Frakturen, Knochenmarksversagen und Hyperkalzämie [17, 18]. Sekundäre Metastasen treten meist in der Leber, im Thorax sowie in fernen Lymphknoten auf [19]. Das mCRPC ist das finale Stadium des Prostatakarzinoms. Die mediane Überlebenszeit beträgt in diesem Stadium 1 bis 2 Jahre und die zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen sind sehr limitiert [3].

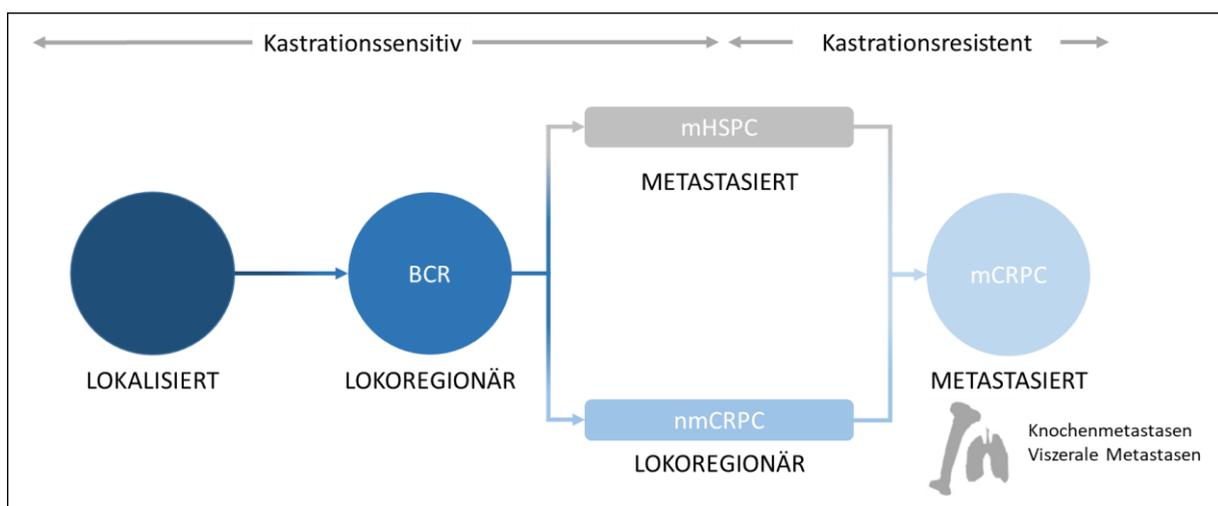


Abbildung 1: Pathogenese des Prostatakarzinoms

BCR: biochemisches Rezidiv; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom.

Diagnose & Staging des Prostatakarzinoms

Diagnose und Screening

Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist ein Enzym, das auch bei gesunden Männern in den Drüsen der Prostata produziert wird. Ein erhöhter Serum-PSA-Wert deutet auf ein vergrößertes Prostata-Volumen hin, das zwar benignen oder malignen Ursprungs sein kann, jedoch mit einem erhöhten Risiko eines Prostatakarzinoms assoziiert ist [20]. Beim Screening dient die Bestimmung des PSA-Werts der Identifikation organbegrenzter Tumore bei asymptomatischen Männern. Bei Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom zeigen erhöhte oder gesunkene PSA-Werte eine Krankheitsprogression bzw. ein Therapieansprechen an. Die Differenzierung zwischen freiem und komplexiertem PSA (freies PSA/ Gesamt-PSA) erlaubt beim Screening eine bessere Unterscheidung zwischen einer benignen und malignen Vergrößerung der Prostata. Die Erhebung des PSA-Werts wird meist mit einer digitalen rektalen Untersuchung (DRU) kombiniert, die alleine zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms nicht ausreichend wäre [21]. Eine Verdachtsdiagnose wird aufgrund entsprechender PSA- und DRU-Befunde gestellt und in der Regel mittels einer Prostata-Biopsie überprüft [22]. Bildgebende Verfahren dienen zur Klassifizierung (Staging) des Prostatakarzinoms und/oder dem Nachweis spezifischer Tumormarker wie dem Prostata-spezifischen Membranantigen (PSMA) mittels Positronen-Emissionstomographie (PET) [23]. Die Identifikation von Patienten für die Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtetraaxetan sollte mittels PSMA-Bildgebung erfolgen, siehe Abschnitt 3.5.

Staging

Entsprechend der aktuellen Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms [22] soll zur Stadieneinteilung die UICC-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer [24]) benutzt werden, die zur Risikobeurteilung das Tumor Nodes Metastasis (TNM)-Staging mit dem PSA-Wert und dem Gleason-Score kombiniert (Tabelle 3-1; [24]). Die TNM-Klassifikation teilt Tumore entsprechend ihrer Größe und Lokalisation (T), ihrer Invasivität (a-c) sowie dem Vorhandensein bzw. Fehlen von Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M) ein.

Als weiterer Prognosefaktor beurteilt der Gleason-Score die histologische Drüsenmorphologie im Prostatagewebe. Der Gleason-Score berechnet sich aus der Addition zweier Gleason-Grade bei einer Einteilung von Grad 1 bis 5. Dabei entspricht Grad 1 einem gut differenzierten und gleichmäßigen Drüsengewebe, während es sich beim Grad 5 um relativ undifferenziertes Gewebe ohne die typischen Charakteristika prostatichen Drüsengewebes handelt [11, 25]. Ein Gleason-Score von 8 bis 10 entspricht meist schnell wachsenden, progressiven Tumoren.

Tabelle 3-1: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach UICC

UICC-Stadium	TNM	PSA (ng/ml)	Gleason-Score
I	T1a–c, N0, M0	PSA < 10	≤ 6
	T2a, N0, M0		
IIA	T1a–c, N0, M0	PSA < 20	≤ 7
		PSA ≥ 10 und PSA < 20	≤ 6
	T2a, N0, M0	PSA < 20	≤ 7
IIB	T2c, N0, M0	jeder	jeder
	T1-2, N0, M0	PSA ≥ 20	jeder
		jeder	≥ 8
III	T3a, b, N0, M0	jeder	jeder
	T4, N0, M0		
IV	jedes T, N1, M0	jeder	jeder
	jedes T, jedes N, M1		

ml: Milliliter; ng: Nanogramm; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; TNM: Tumor Nodes Metastasis; UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Die Prognose für Patienten mit einem Prostatakarzinom wird vor allem durch den Metastasierungsstatus im fortgeschrittenen Stadium IV und hierbei vor allem durch das Auftreten von Knochenmetastasen und dadurch verursachten symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen bestimmt. So sinkt laut einer dänischen Studie die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einem Prostatakarzinom von 56 % (ohne Knochenmetastasen) auf 3 % (mit Knochenmetastasen) und 1 % (Knochenmetastasen mit Skelettkomplikationen [26]).

Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Zur Therapie des mCRPC werden in der S3-Leitlinie [22] Empfehlungen zu aktiven Therapien sowie zu supportiven/palliativen Therapien des mCRPC getroffen. Die Palliativmedizin kommt frühzeitig im Krankheitsverlauf zur Anwendung, auch in Verbindung mit anderen Therapien, die eine Lebensverlängerung zum Ziel haben.

Laut S3-Leitlinie [22] ist der vorherige Einsatz von Docetaxel oder ARPI beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom bzw. ARPI beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei der Wahl der Folgetherapien im mCRPC-Stadium zu berücksichtigen. Asymptomatischen oder gering symptomatischen Patienten, welche sich gegen ein abwartendes Verhalten und für die Umstellung der Behandlung entschieden haben, sollte vornehmlich eine Therapie mit Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) oder Enzalutamid angeboten werden. Alternativ kommt Docetaxel in Betracht [27–30].

Liegt eine symptomatische Erkrankung vor, können Docetaxel, Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon) oder Enzalutamid angeboten werden, wobei die gegen den Androgenrezeptor-Signalweg gerichteten Therapien (Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, ARPIs) Abirateron und Enzalutamid in den Zulassungsstudien nur bei Patienten mit geringer Symptomatik eingesetzt wurden.

Für symptomatische Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS ≥ 2 , Karnofsky-Index < 70) kommt eine symptombezogene Therapie in Betracht. Zusätzlich können Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), Enzalutamid, Steroide oder eine Chemotherapie (wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist) angeboten werden.

Schreitet die Erkrankung nach einer Vortherapie mit einem ARPI (Enzalutamid und/oder Abirateron) voran, sollte ein Wechsel der Therapiestrategie und eine Testung auf BRCA 1/2-Mutationen angeboten werden. Liegt eine entsprechende BRCA 1/2-Mutation vor, ist eine Therapie mit Olaparib indiziert.

Zur Therapie von Docetaxel-refraktären mCRPC-Patienten und gutem Allgemeinzustand soll Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), Cabazitaxel oder Enzalutamid eingesetzt werden. Für diese Zweitlinienoptionen wurde in den Zulassungsstudien eine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt. Patienten mit symptomatischer ossärer Metastasierung (ohne bekannte viszerale Metastasen), gutem Allgemeinzustand und mindestens zwei vorausgegangenen systemischen Therapien oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, kann eine Radionuklidtherapie mit Radium-223 eingesetzt werden. Radium-223 soll nicht in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon angewandt werden. Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 2 , Karnofsky-Index < 70) können neben der symptombezogenen Therapie Abirateron, Enzalutamid, Steroide oder eine Chemotherapie (wenn der reduzierte Allgemeinzustand vor allem auf das metastasierte Prostatakarzinom zurückzuführen ist) angeboten werden. ARPI-refraktären Patienten wird eine Sequenztherapie unter Verwendung von Abirateron (in Kombination mit Prednison/Prednisolon), Cabazitaxel oder Enzalutamid empfohlen.

Eine Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel, Abirateron, Enzalutamid und Radium-223 kann die Überlebenszeit von Patienten mit Docetaxel-refraktärem mCRPC erhöhen [31]. In der Drittlinientherapie (nach Versagen von Docetaxel sowie Abirateron bzw. Enzalutamid) zeigte Cabazitaxel statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens [32]. Daten aus dem Versorgungsalltag zeigen, dass 29 % der Patienten in Drittlinientherapie versterben, ohne dass sie eine weitere Therapielinie erhalten [33]. Dies macht den Bedarf an weiteren Therapieoptionen für mCRPC-Patienten deutlich (siehe Abschnitt 3.2.2).

Sollten alle nach Leitlinie empfohlenen Therapieoptionen versagen, ist bei gutem Allgemeinzustand des Patienten ein Therapieversuch mit Lutetium-177-PSMA angezeigt. Diese Therapien erfolgten bislang mit zulassungsfreien patientenindividuellen

Eigenherstellungen von Lutetium-177-PSMA nach § 13 Abs. 2b Arzneimittelgesetz (AMG) durch nuklearmedizinische Zentren.

Gegenwärtige Situation von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Patienten mit mCRPC leiden an den für das Prostatakarzinom typischen Symptomen, die sowohl durch die Erkrankung als auch durch die Begleiterscheinungen der entsprechenden stadienabhängigen Therapien verursacht werden. Mehrheitlich leiden Patienten an Miktionsstörungen (z. B. erschwerte oder schmerzhafte Miktion, Veränderung von Volumen und Frequenz, Inkontinenz), an sexueller Dysfunktion und hormonellen Symptomen (z. B. Impotenz, Gewichtszunahme, Haarausfall), an Fatigue sowie an Schmerzen und Steifheit, was in der Summe zu entsprechenden emotionalen Beeinträchtigungen führt (Depression, Frustration, Angst [34, 35]). Zusätzlich beeinträchtigen die für das fortgeschrittene Alter dieser Patientengruppe typischen Komorbiditäten die Lebensqualität von mCRPC-Patienten [36].

Mit fortschreitender Metastasierung erhöht sich vor allem die Schmerzsymptomatik. Besonders ausgeprägt ist dies bei den häufig auftretenden Knochenmetastasen [37], die aufgrund der daraus resultierenden skelettalen Ereignisse zu einer signifikant höheren Belastung und einer Verschlechterung der Lebensqualität führen (Kompression der Wirbelsäule, Knochenbrüche, notwendige Operationen oder Strahlentherapie [38]). Knochenmetastasen treten bei 84 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom [19] und bei über 90 % der mCRPC-Patienten auf [16].

In klinischen Studien wurden bei bis zu 30 % der mCRPC-Patienten Metastasen in fernen Lymphknoten, in der Lunge und in der Leber gefunden [39–41]. Viszerale Metastasen reduzieren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben von mCRPC-Patienten signifikant [42] und sind darüber hinaus mit einer zusätzlichen Verschlechterung der allgemeinen Schmerzsymptomatik und einer Verminderung der Lebensqualität verbunden [43].

Patienten mit mCRPC sind meist älter, haben eine höhere Tumorlast und weisen ausgeprägtere Komorbiditäten auf, sodass das Nebenwirkungsprofil der verfügbaren Therapien nur schlechter von dieser Patientengruppe toleriert werden kann. Dies gilt gerade für die Toxizität einer Chemotherapie, die bei mCRPC-Patienten mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert ist [35, 44]. Docetaxel und Cabazitaxel werden sehr häufig von hämatologischer Toxizität begleitet (Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie), was in der Folge zu Infektionen und unter Umständen neutropenem Fieber und Sepsis führen kann. Hinzu kommen gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö, Übelkeit und Obstipation [45, 46]. Die ARPIs Abirateron und Enzalutamid gehen sehr häufig mit Hypertonie, Ödemen, erhöhten Leberwerten, Harnwegsinfektionen und Diarrhö bzw. mit Hypertonie, Fatigue, Hitzewallungen und Frakturen einher [47, 48].

Eine individuelle Prognose des Therapieansprechens ist aufgrund der unterschiedlichen Krankheitsverläufe, aber auch aufgrund der Tumorheterogenität im einzelnen Patienten (klonale Zellpopulationen mit verschiedenen molekularen Charakteristika) schwer möglich. Dies ist vor allem für das fortgeschrittene Stadium mCRPC relevant [49]. Gegenwärtig werden mCRPC-Patienten, wenn sie eine Drittlinientherapie benötigen, mit Erst- und Zweitlinientherapien behandelt, auf die sie jedoch nur noch in einem geringen Maß ansprechen. Mit jeder abgeschlossenen Therapielinie sinkt die biochemische Ansprechrate (Reduktion des PSA-Levels um $\geq 50\%$) sowie das mediane Gesamtüberleben [50]. Nach mehreren Behandlungslinien sind alle lebensverlängernden Behandlungsmöglichkeiten erschöpft, sodass als verbleibende Option nur noch die Palliativmedizin bleibt [51].

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.

Für mCRPC-Patienten, die bereits mit einer Taxan-basierter Chemotherapie sowie ARPIs behandelt wurden, sind die verbleibenden Behandlungsoptionen limitiert. Benötigen diese Patienten eine Drittlinientherapie und wurden die verfügbaren Wirkstoffklassen bereits in den vorausgegangenen Behandlungslinien eingesetzt, ist die Wahrscheinlichkeit eines adäquaten Therapieansprechens gering. Hinzu kommt, dass diese Patientenpopulation in der Regel relativ alt ist und somit stärker von behandlungsassoziierten Toxizitäten und Nebenwirkungen beeinträchtigt wird.

Es besteht daher der Bedarf nach wirksamen lebensverlängernden Behandlungsoptionen für Patienten, die bereits eine Therapie mit anderen Wirkstoffklassen in den vorangegangenen Krankheitsstadien erhalten haben. Insbesondere bedürfen die Patienten einer zielgerichteten Therapieoption, die zugleich die Lebensqualität der Patienten verbessert und bestmöglich erhält.

Es besteht weiterhin ein Bedarf an zugelassenen, evidenzbasierten und standardisierten Fertigarzneimitteln: Historisch bedingt findet in Deutschland in der nuklearmedizinischen, stationären Patientenversorgung in der Uro-Onkologie die Patientenversorgung mit therapeutischen Radiopharmaka im Rahmen von individuellen ärztlichen Heilversuchen statt. Eigenherstellungen unterliegen nicht der Zulassungspflicht für Fertigarzneimittel nach § 21 Abs. 1 AMG und sind darüber hinaus gemäß § 13 Abs. 2b AMG von dem grundsätzlich für die Herstellung von Arzneimitteln geltenden Erfordernis der Herstellungserlaubnis befreit. Sie sind Ausdruck des hohen medizinischen Bedarfs nach wirksamen Behandlungsoptionen für Patienten nach Ausschöpfen zugelassener Therapien in den vorherigen Behandlungslinien.

Die industrielle Herstellung von zugelassenen und überwachten Arzneimitteln gewährleistet ein gleichmäßig hohes Sicherheits- und Patientenschutzniveau unter den Vorgaben des AMG (u.a. Prüfung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit im Rahmen der Zulassungsempfehlung durch die EMA, festes Therapie- und Dosierschema mit gesichertem Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit durch eine hochwertige klinische Phase-III-Studie, hohe Arzneimittelqualität durch zentralen und GMP-konformen Herstellungsprozess, sowie Erfüllung sämtlicher nationaler und internationaler Anforderungen an die Arzneimittelqualität und -sicherheit sowie Pharmakovigilanz), während die erlaubnisfreie Eigenherstellung nicht diesen Anforderungen unterliegt.

Wirksamkeit

Patienten mit einem mCRPC benötigen in der Regel mehrere Behandlungslinien, wobei sich der klinische Erfolg mit jeder weiteren Therapielinie verschlechtert. Derzeit gibt es noch keinen Konsensus über eine optimale Therapiesequenz [52]. Jedoch wird zur Erstlinientherapie meist Docetaxel oder als Alternative für Chemotherapie-naive Patienten ein ARPI eingesetzt, zur Zweitlinientherapie Cabazitaxel - entsprechend der Zulassung nach Vorbehandlung mit Docetaxel [46] - bzw. ein anderer ARPI [53]. Trat unter einem ARPI bereits ein Rezidiv auf, zeigt die nächste Behandlungslinie mit einem alternativen ARPI nur eine begrenzte Wirksamkeit, da sich offenbar eine therapeutische Kreuzresistenz zwischen Therapien eines ähnlichen Wirkmechanismus entwickeln kann [54]. So sprachen in einer Studie zur Drittlinienbehandlung von mCRPC-Patienten (nach Vorbehandlung mit Docetaxel und Abirateron) 43,8 % von Abirateron-sensitiven, aber nur 15,8 % von Abirateron-refraktären Patienten auf Enzalutamid an [55]. In Docetaxel-refraktären Patienten, die bereits einen ARPI erhalten hatten, war eine Chemotherapie mit Cabazitaxel dem jeweils anderen ARPI bezüglich Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben überlegen [32]. Entsprechend sinkt der Anteil der mCRPC-Patienten, der überhaupt noch eine mCRPC-spezifische Therapie erhält, mit jeder Behandlungslinie [56].

Sicherheit und Verträglichkeit

Sicherheit und Tolerabilität der mCRPC-Therapie gewinnen mit jeder weiteren Behandlungslinie an Bedeutung, da Patienten im Stadium eines mCRPC in der Regel ein weit fortgeschrittenes Lebensalter erreicht haben, entsprechend gebrechlich sind und daher Nebenwirkungen und Begleiterscheinungen der mCRPC-Therapie nur schwer tolerieren können [57]. Die bislang verfügbaren mCRPC-Therapien stellen für diese besonders vulnerable Population keine idealen Behandlungsansätze dar.

Die Zytostatika Docetaxel und Cabazitaxel sind Inhibitoren des zellulären Spindelapparats und hemmen daher unspezifisch die Zellteilung, was zu einer höheren Toxizität und zu hochgradigeren Nebenwirkungen führt als andere Behandlungsoptionen [12]. In klinischen Studien waren die hochgradigen Nebenwirkungen (\geq Grad 3), die mit einer Docetaxel- oder Cabazitaxel-Therapie einhergingen (Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Infektionen und Fieber) mit Therapieabbrüchen und Todesfällen verbunden [58, 59].

Auch eine Therapie mit ARPI, die im Allgemeinen gut vertragen wird, führt in dieser Altersgruppe zu Nebenwirkungen, die den Alltag dieser Patienten relevant beeinträchtigen können: So wurden unter Enzalutamid- und Abirateron-Therapie sehr häufig Stürze und Frakturen beobachtet [47]. Radium-223 verfügt zwar über ein relativ günstiges Nebenwirkungsprofil, jedoch richtet es sich aufgrund seines Wirkmechanismus ausschließlich gegen Knochenmetastasen und nicht gegen viszerale Metastasen oder den Primärtumor [60].

Anforderungsprofil einer neuen mCRPC-Therapie

Zusammenfassend sollte eine neue mCRPC-Therapie folgenden Anforderungen gerecht werden:

- Für Taxan- und ARPI-vorbehandelte mCRPC-Patienten sollte diese Therapie eine zusätzliche und lebensverlängernde Option darstellen.
- Ihr Wirkmechanismus sollte sich grundlegend von den verfügbaren Therapien unterscheiden, um therapeutische Kreuzresistenzen zu vermeiden.
- Eine neue Therapie sollte die Möglichkeit bieten, das Therapieansprechen möglichst sicher zu prognostizieren bzw. zu überwachen. So könnten frustrane Therapieversuche vermieden und den Patienten unnötige Beeinträchtigungen durch Nebenwirkungen und Krankenhausaufenthalte erspart werden.
- Die neue Therapie sollte eine für die Patientenkohorte günstige Verträglichkeit aufweisen.
- Eine neue Therapie muss auf Basis einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie, eines GMP-konformen Herstellungs- und Lieferprozesses sowie durch eine in der EMA-Zulassung definierten Anwendungspraxis, sowohl den Patienten als auch den Ärzten ein qualitätsgeprüftes, standardisiertes und GMP-konform hergestelltes Fertigarzneimittel zur Verfügung stellen.

Eine Behandlungsoption, die einen gezielt-zytotoxischen Effekt ausschließlich auf die kanzerogenen Zellen der Prostata bzw. prostatiche Metastasen ausübt und aufgrund einer hohen Plasma-Clearance ein geringeres Risiko für unspezifisch-zytotoxische Effekte besitzt, könnte daher den Bedarf für eine zusätzliche, lebensverlängernde und zugleich verträgliche Therapieoption für das mCRPC decken.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie VISION (siehe Modul 4) zeigen, dass die Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan den oben beschriebenen therapeutischen Bedarf decken kann, da gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens, Vorteile bei morbiditätsbezogenen Endpunkten (Ansprechen; symptomatische skelettbezogene Ereignisse; Schmerzen, Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogener Lebensqualität bei einem insgesamt günstigen Verträglichkeitsprofil erzielt werden konnten. Damit liegt nun erstmalig Evidenz aus einer randomisierten,

kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie vor [61], die es erlaubt, Patienten zukünftig mit dem qualitätsgeprüften, standardisierten und GMP-konform hergestellten Fertigarzneimittel (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan (Pluvicto[®]) zu behandeln.

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.

3.2.3.1 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung

Die Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden, stellt das Anwendungsgebiet von (^{177}Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan dar. Ausreichend spezifische epidemiologische Daten aus dem deutschen Versorgungskontext liegen für diese Patientenpopulation nicht vor. Daher werden nachfolgend übergeordnete Angaben zur Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit jeglicher bösartiger Neubildung der Prostata (ICD-10 C61) gemacht.

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz werden die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) bzw. des aktuellen Berichts „Krebs in Deutschland für 2017/2018“ herangezogen, welche auf den Daten der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer basieren und als repräsentativ für die deutsche Gesamtbevölkerung gelten [1].

Inzidenz

Nachdem die altersstandardisierte Erkrankungsrate bis ca. 2011 über einen Zeitraum von fast 20 Jahren angestiegen ist, zeigte diese ab 2011 einen Rückgang. Ab ca. 2015 zeichnete sich bei der altersstandardisierten Erkrankungsrate wieder ein leichter Anstieg der Zahlen mit einem eher konstanten Verlauf in den letzten Jahren ab. Dagegen zeigt sich bei der altersstandardisierten Sterberate ein annähernd stabiler Verlauf (siehe Abbildung 2) [1]. Diese Entwicklung, die auch in vielen weiteren westlichen Industrienationen ähnlich zu beobachten ist, ist vermutlich auf die Nutzung des zur Früherkennung eingesetzten prostataspezifischen Antigen (PSA)-Tests zurückzuführen. Nachdem die Nutzung dieses Tests über einen langen Zeitraum steigend war, ging diese in letzter Zeit eher zurück, da der Nutzen eines bevölkerungsweiten PSA-Screenings bisher nicht zweifelsfrei belegt werden konnte.

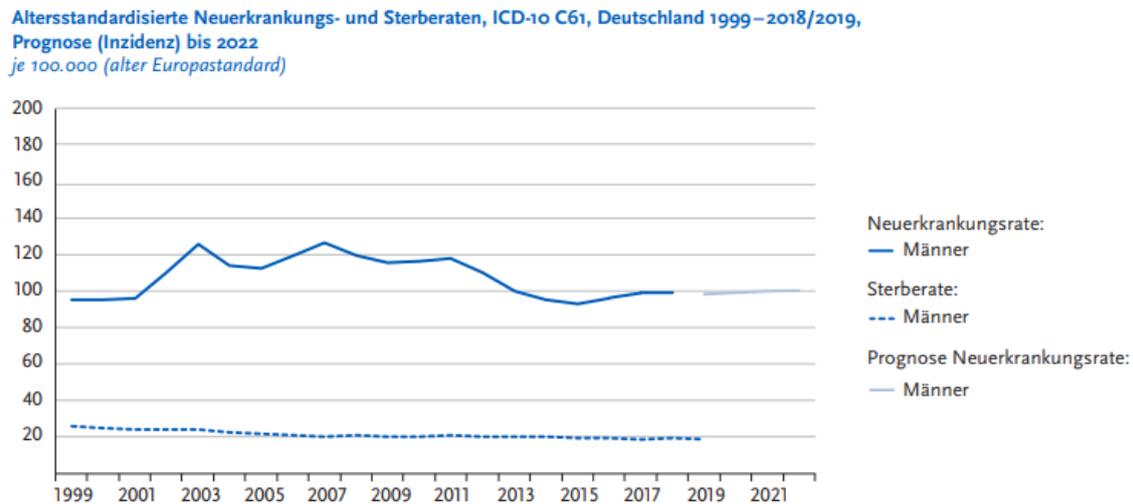


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten für das Prostatakarzinom (ICD-10 C61) in Deutschland

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [1]

Die Erstdiagnose erfolgt bei ca. zwei Drittel der Tumore in einem frühen Tumorstadium (UICC I/II) (siehe Abbildung 3) [1].

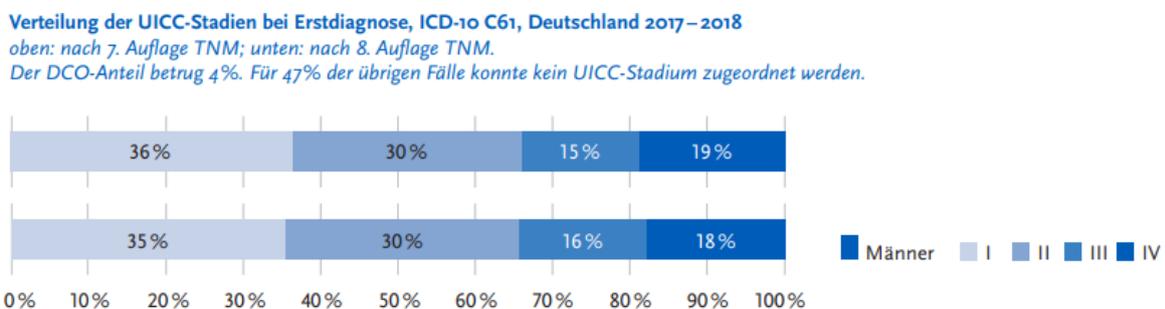


Abbildung 3: Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose (ICD-10 C61) in Deutschland, 2017-2018

DCO: Death Certificate Only; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; TNM: Tumor Nodes Metastasis UICC: Union Internationale Contre le Cancer

Quelle: [1]

Die altersstandardisierte Inzidenz zeigt sich welt- und europaweit sehr unterschiedlich. Während Schweden weltweit die höchste Inzidenz aufweist, befindet sich Deutschland im internationalen Vergleich eher im unteren Mittelfeld, wie Abbildung 4 entnommen werden kann [1, 22].

Hinsichtlich der Sterberaten zeigen sich zwischen den Ländern keine wesentlichen Unterschiede.

Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten im internationalen Vergleich,
ICD-10 C61, 2017–2018 oder letztes verfügbares Jahr (Einzelheiten und Datenquellen s. Anhang)
je 100.000 (alter Europastandard)

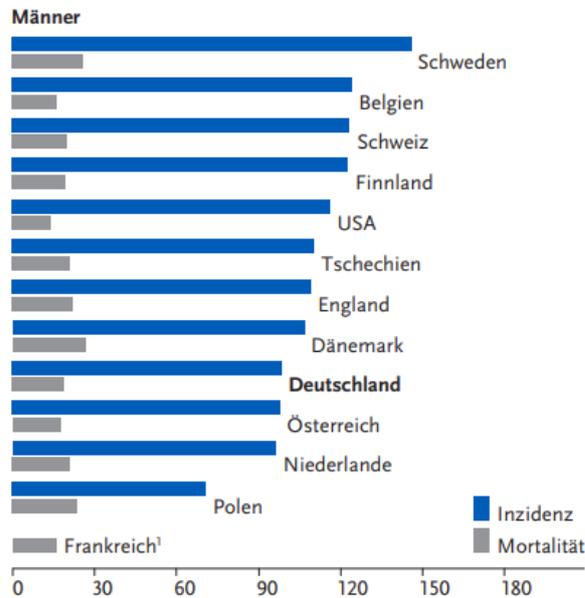


Abbildung 4: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) im internationalen Vergleich

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [1]

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des hohen Lebensalters, die vor dem 50. Lebensjahr nur sehr selten auftritt [1, 62]. Das Risiko, in den nächsten 10 Jahren am Prostatakarzinom zu erkranken, liegt bei einem 35-jährigen Mann unter 0,1 %, dagegen bei einem 75-jährigen Mann bei 5,2 % [1, 22]. Die altersspezifischen Neuerkrankungsraten steigen mit dem Lebensalter an und sind bei den 75- bis 79-Jährigen am höchsten (siehe Abbildung 5). Im Mittel liegt das Erkrankungsalter bei 71-72 Jahren [1].

Altersspezifische Neuerkrankungsraten, ICD-10 C61, Deutschland 2017–2018

je 100.000

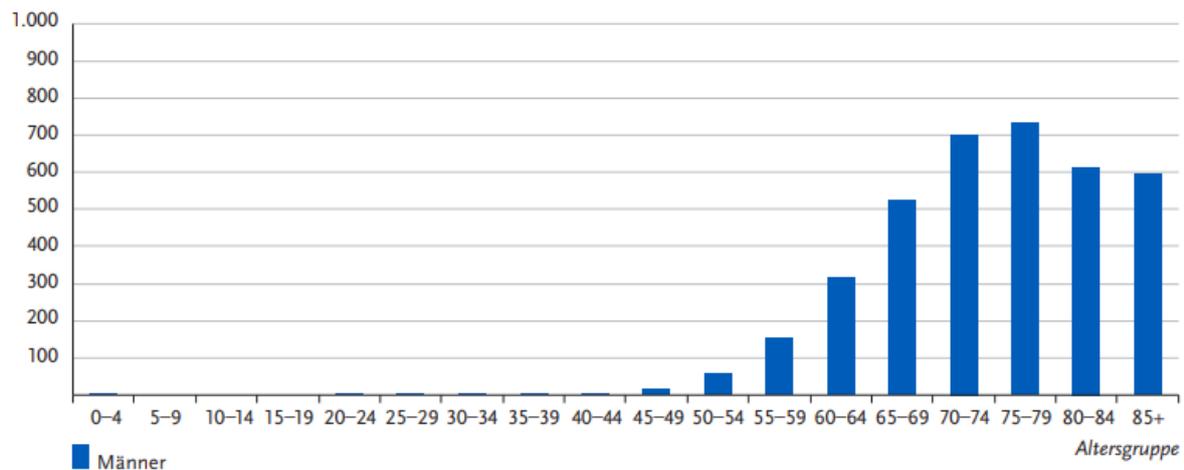


Abbildung 5: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) (ICD-10 C61) in Deutschland, 2017-2018

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Quelle: [1]

Im Jahr 2019 lag die Fallzahl der Neuerkrankungen bei 68.579 [63]. Der Verlauf der Inzidenz des Prostatakarzinoms der letzten abrufbaren zehn Jahre bis zum letzten verfügbaren Jahr 2019 und die Prognose des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Jahr 2022 werden in Tabelle 3-2 dargestellt. Die altersspezifische Verteilung der Inzidenz des Prostatakarzinoms 2010 - 2019 ist Tabelle 3-3 zu entnehmen.

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

Tabelle 3-2: Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Prognose des RKI für 2022 ^b
Inzidenz, Fallzahlen^a											
Männlich	69.577	69.286	65.725	60.689	59.131	59.250	60.279	63.112	64.769	68.579	70.100
Inzidenz, rohe Rate^c											
Männlich	173,5	176,9	167,2	153,8	149	147,5	148,4	154,8	158,3	167,3	169,8
a: [63] b: [1] c: [64] ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision; RKI: Robert Koch-Institut											

Tabelle 3-3: Altersspezifische Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2019, Altersgruppen 0 - 85+

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Inzidenz, Fallzahlen^a										
0 - 4	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
5 - 9	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
10 - 14	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
15 - 19	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
20 - 24	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
25 - 29	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
30 - 34	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
35 - 39	11	6	< 5	7	8	5	5	8	10	9
40 - 44	104	95	91	66	66	54	56	41	56	50

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

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
45 - 49	719	703	642	628	563	498	498	477	464	444
50 - 54	2.080	2.126	2.054	2.000	1.938	1.886	1.839	1.922	1.944	1.963
55 - 59	5.059	4.922	4.759	4.422	4.414	4.289	4.422	4.754	4.958	5.253
60 - 64	8.576	8.927	8.734	7.930	7.659	7.460	7.647	8.080	8.303	9.169
65 - 69	14.628	12.944	11.693	10.089	9.861	9.875	10.808	11.503	12.170	13.046
70 - 74	17.594	17.694	16.572	14.826	13.534	12.767	11.663	11.829	11.805	12.241
75 - 79	10.471	11.154	11.266	11.017	11.342	12.272	12.973	13.671	13.591	13.955
80 - 84	6.284	6.599	6.030	5.626	5.490	5.830	6.196	6.633	7.470	8.235
85+	4.050	4.113	3.876	4.074	4.254	4.311	4.168	4.189	3.992	4.213
Inzidenz, rohe Rate^b										
0 - 4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0
5 - 9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
10 - 14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15 - 19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20 - 24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25 - 29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
30 - 34	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,0
35 - 39	0,4	0,3	0,2	0,3	0,3	0,2	0,2	0,3	0,4	0,3
40 - 44	3,0	3,0	3,0	2,3	2,5	2,1	2,3	1,7	2,3	2,0
45 - 49	20,0	19,9	18,1	17,9	16,3	14,9	15,4	15,5	16,0	16,3
50 - 54	67,1	68,0	63,7	60,2	56,7	54,2	52,3	54,6	55,6	57,3
55 - 59	187,9	184,1	174,6	158,5	153,8	144,7	144,6	150,9	152,7	157,6
60 - 64	389,6	387,7	364,5	323,0	307,6	296,5	299,7	310,7	311,9	334,9
65 - 69	657,3	650,2	615,5	534,8	517,7	493,0	506,6	518,3	535,7	566,7

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

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
70 - 74	788,7	780,1	731,8	673,3	640,5	653,5	656,9	698,2	701,8	720,4
75 - 79	767,7	782,1	737,4	669,3	644,1	663,1	679,2	716,7	733,1	784,7
80 - 84	725,8	749,5	671,2	623,1	591,2	590,5	584,8	580,3	603,9	619,8
85+	789,2	844,2	739,7	720,9	698,3	663,5	610,4	591,7	548,2	550,2

< 5: Es sind weniger als 5 Fälle registriert. Aus Datenschutzgründen wird die genaue Anzahl nicht publiziert.

a: [65]

b: [66]

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Prävalenz

Dem letzten veröffentlichten Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI [1] sind Angaben zur Prävalenz des Prostatakarzinoms in Deutschland für das Jahr 2018 zu entnehmen. Aus der Datenbankabfrage des ZfKD liegen allerdings bereits Werte für das Jahr 2019 vor.

Daher wurden mithilfe einer ZfKD-Datenbankabfrage die 1-, 5- und 10-Jahres-Prävalenzzahlen der letzten zehn abrufbaren Jahre bis zum Jahr 2019 ermittelt und in Tabelle 3-4 zusammengefasst. Eine Prognose für die Prävalenz seitens des RKI für das Jahr 2022 ist nicht verfügbar. Die altersspezifischen Prävalenzzahlen sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-4: 1-, 5-, 10-Jahres-Prävalenzen des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019

Jahr	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz
2010	68.649	307.141	495.340
2011	68.820	307.974	512.527
2012	64.297	299.871	518.668
2013	58.564	289.640	510.939
2014	57.223	279.477	504.777
2015	57.010	268.798	498.323
2016	58.423	259.849	489.294
2017	61.048	257.409	479.887
2018	62.236	260.755	474.619
2019	65.740	268.381	473.773

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
Quelle: [67]

Tabelle 3-5: Altersspezifische 1-, 5-, 10-Jahres-Prävalenzen des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019, Altersgruppen 0 - 75+

Altersgruppen	0 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75+
1-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
2010	176	3.253	14.651	31.112	19.457
2011	163	3.223	14.385	30.069	20.980
2012	150	3.118	14.053	27.625	19.351
2013	117	2.915	12.590	24.394	18.548
2014	108	2.831	12.327	22.992	18.965
2015	89	2.732	12.055	22.491	19.643

Altersgruppen	0 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	75+
2016	87	2.671	12.568	22.365	20.732
2017	77	2.817	13.444	23.165	21.545
2018	83	2.791	13.768	23.482	22.112
2019	73	2.812	14.805	24.418	23.632
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
2010	374	9.894	55.297	141.241	100.335
2011	370	9.959	54.735	138.766	104.144
2012	348	9.959	53.834	131.611	104.119
2013	300	9.804	52.349	123.154	104.033
2014	261	9.617	51.071	114.327	104.201
2015	218	9.226	49.469	106.375	103.510
2016	193	8.821	48.659	100.222	101.954
2017	171	8.648	48.881	97.172	102.537
2018	168	8.543	49.887	97.426	104.731
2019	161	8.472	51.826	99.747	108.175
10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
2010	409	11.695	73.994	221.952	187.290
2011	404	11.953	74.579	225.010	200.581
2012	383	12.022	75.018	221.836	209.409
2013	334	11.862	73.995	211.597	213.151
2014	290	11.657	73.189	201.136	218.505
2015	243	11.383	72.323	191.362	223.012
2016	214	11.032	71.694	181.606	224.748
2017	189	10.854	71.818	173.757	223.269
2018	181	10.640	72.325	169.350	222.123
2019	174	10.443	73.831	167.715	221.610
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision Quelle: [68]					

Mortalität

Die altersstandardisierte Sterberate verlief in den letzten 15 Jahren sehr stabil (siehe Abbildung 2) und betrug laut letztem veröffentlichtem Bericht „Krebs in Deutschland“ des RKI 18,7 je 100.000 Personen im Jahr 2019, das mediane Sterbealter lag dabei bei 81 Jahren. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate lag im Jahr 2019 für Männer mit Prostatakrebs bei 89 % [1].

Mithilfe der ZfKD-Datenbankabfragen wurden Sterbefälle, rohe Sterberate/100.000 Einwohner und altersstandardisierte Sterberate beim Prostatakarzinom in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020 abgerufen und in Tabelle 3-6 präsentiert. Die altersspezifischen Mortalitätszahlen sind in Tabelle 3-7 dargestellt.

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

Tabelle 3-6: Mortalität des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020

Jahr	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Mortalität, Fallzahlen^a											
Männlich	12.676	13.324	12.957	13.408	13.704	13.900	14.417	14.318	14.963	15.040	15.403
Mortalität, rohe Rate^b											
Männlich	31,6	34,0	33,0	34,0	34,5	34,6	35,5	35,1	36,6	36,7	37,5
Mortalität, altersstandardisierte Rate^c											
Männlich	20,0	21,2	20,0	20,0	19,7	19,4	19,5	18,8	19,2	18,7	18,6
a: [69] b: [70] c: Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner, Bevölkerungsstandard: Europa-Standard (alt, 1976) [71] ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision											

Tabelle 3-7: Altersspezifische Mortalität des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) in Deutschland für die Jahre 2010 bis 2020, Altersgruppen 0 - 85+

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Mortalität, Fallzahlen^a											
0 - 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5 - 9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10 - 14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15 - 19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20 - 24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
25 - 29	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
30 - 34	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
35 - 39	1	3	0	0	1	0	2	0	2	1	0

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

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
40 - 44	1	6	9	3	4	3	2	0	3	1	2
45 - 49	34	27	22	21	28	15	24	12	15	13	17
50 - 54	100	98	101	98	88	109	95	94	76	93	97
55 - 59	260	260	274	252	250	260	265	239	263	244	234
60 - 64	556	581	566	633	601	625	581	564	578	542	585
65 - 69	1.233	1.093	1.037	999	976	964	1.049	1.088	1.136	1.118	1.113
70 - 74	2.246	2.244	2.228	2.078	2.097	2.034	1.796	1.577	1.647	1.563	1.670
75 - 79	2.452	2.684	2.512	2.832	2.935	2.974	3.193	3.318	3.257	3.076	2.809
80 - 84	2.903	3.074	2.892	2.988	2.903	2.954	3.168	3.187	3.549	3.826	4.016
85+	2.887	3.252	3.315	3.504	3.821	3.962	4.242	4.239	4.437	4.561	4.859
Mortalität, rohe Rate^b											
0 - 4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5 - 9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10 - 14	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15 - 19	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20 - 24	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
25 - 29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30 - 34	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
35 - 39	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0
40 - 44	0,0	0,2	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1
45 - 49	0,9	0,8	0,6	0,6	0,8	0,4	0,7	0,4	0,5	0,5	0,7
50 - 54	3,2	3,1	3,1	2,9	2,6	3,1	2,7	2,7	2,2	2,7	2,9
55 - 59	9,7	9,7	10,1	9,0	8,7	8,8	8,7	7,6	8,1	7,3	6,9
60 - 64	25,3	25,2	23,6	25,8	24,1	24,8	22,8	21,7	21,7	19,8	20,7

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

Altersgruppen	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
65 - 69	55,4	54,9	54,6	53,0	51,2	48,1	49,2	49,0	50,0	48,6	47,9
70 - 74	100,7	98,9	98,4	94,4	99,2	104,1	101,2	93,1	97,9	92,0	93,5
75 - 79	179,8	188,2	164,4	172,1	166,7	160,7	167,2	173,9	175,7	173,0	171,1
80 - 84	335,3	349,1	321,9	330,9	312,6	299,2	299,0	278,8	286,9	287,9	286,6
85+	562,6	667,4	632,6	620,1	627,2	609,8	621,2	598,7	609,3	595,6	591,0

a: [72]
b: Rohe Rate pro 100.000 Einwohner [73]
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

In der Gesamtsicht konnten für das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet keine ausreichend differenzierten Daten identifiziert werden, mit denen eine hinreichende Quantifizierung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation vorgenommen werden kann. Daher wurde diesbezüglich eine retrospektive Kohortenstudie durchgeführt, die in den folgenden Abschnitten beschrieben wird.

3.2.3.2 Retrospektive Kohortenstudie zur Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation

3.2.3.2.1 Datenquelle

Datenquelle war die Forschungsdatenbank (FDB) des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef). Die Datenbank enthält longitudinale, bundesweite Daten von rund 60 deutschen gesetzlichen Krankenkassen (GKV) mit ca. 6,3 Millionen Versicherten (knapp 10 % der GKV-Population). Die Größe des Datenbestandes wurde auf eine 4,0 Millionen große Patientenstichprobe kondensiert, die repräsentativ für die deutsche Bevölkerung in Bezug auf Alter und Geschlecht ist. Die InGef-FDB wurde hinsichtlich relevanter Indikatoren gegen nationalen Daten validiert [74]. Die Datenquelle umfasst unter anderem die folgenden Informationen:

- Kerndaten: u. a. Alter, Geschlecht, Wohnort
- Krankenhausdaten: u.a. stationäre Diagnosen (Aufnahmediagnose, Hauptentlassungsdiagnose, Nebendiagnosen mit genauen Datumsangaben), Datum von Krankenhausaufnahme und -entlassung
- Ambulante Daten: ambulante Diagnosen (Diagnosen können nur einem Quartal zugeordnet werden), Diagnosesicherheit (z. B. bestätigte Diagnose), diagnostische und therapeutische Maßnahmen mit genauem Datum, Fachgruppe des abrechnenden Arztes
- Arzneimittelverordnungen: u.a. Verschreibungs- und Abgabedatum, Pharmazentralnummer (PZN) bzw. Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Code, Anzahl Packungen, Fachgebiet des verschreibenden Arztes

3.2.3.2.2 Beobachtungszeitraum

Der gesamte in der Studie betrachtete Beobachtungszeitraum umfasste den Zeitraum vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2020, insgesamt also sechs Datenjahre. Studienbeginn war der 1. Januar 2015.

3.2.3.2.3 Prüfung auf Verordnung bestimmter Arzneimittel

Für die Prüfung auf Verordnung definierender Arzneimittel galt:

- Es wurden alle ambulanten Verordnungen von Fertigarzneimitteln, Zubereitungen auf der Basis von Fertigarzneimitteln sowie stationäre Anwendungen (soweit durch einen OPS-Code identifizierbar) berücksichtigt.
- Bei ambulanten Verordnungen war das Verordnungsdatum maßgeblich, bei Abrechnung von OPS-Codes das Datum für den OPS-Code (Zeitpunkt der Durchführung). Wenn dem OPS-Code kein solches Datum zugeordnet wurde, ist das relevante Datum der Beginn des dazugehörigen stationären Aufenthalts.

3.2.3.2.4 Studienpopulation

3.2.3.2.4.1 Ausgangspopulation

Die Ausgangspopulation war wie folgt definiert:

Einschlusskriterien

Versicherte galten als geeignet für den Einschluss in die Studie, wenn sie folgende Bedingung erfüllen:

Männliche Versicherte

- Durchgehende Versicherungszeit von mindestens 36 aufeinanderfolgenden Monaten (Summe aus Einschlusszeit 12 Monate und Vorbeobachtungszeit 24 Monate). Im Falle von aufeinanderfolgenden, nicht durchgängigen Versicherungszeiten eines Versicherten war die letzte entsprechende Periode maßgeblich.
- Die jeweils zeitlich letzte Versicherungszeit eines Versicherten, die die o.g. Bedingungen erfüllt, galt als Beobachtungszeit für diese Analyse.

Ausschlusskriterien

Versicherte, für die folgende Bedingung zutrif, waren für den Einschluss in die Studie nicht geeignet:

- Fehlende Information zum Geschlecht oder zum Geburtsjahr

3.2.3.2.4.2 Versicherte mit metastasiertem Prostatakarzinom (Population „mPC“)

Die Unterscheidung von hormonsensitivem und kastrationsresistentem Prostatakarzinom war allein auf Basis der verfügbaren ICD-Diagnose und Arzneimittelverordnungen nicht möglich. Die sequenzielle Verordnung sowohl eines ARPI als auch eines Taxans kann jedoch als sehr guter Indikator dafür angesehen werden, dass bei einem Versicherten ein metastasiertes Prostatakarzinom vorliegt.

Ausgeschlossen wurden Versicherte, bei denen sich in der gesamten verfügbaren Versicherungszeit kein Zeitraum fand, in dem die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt wurden.

Eingeschlossen wurden alle Versicherten, für die folgende Bedingungen zutrafen:

- Diagnose Prostatakarzinom (siehe Abschnitt 3.2.3.2.4.2.1)
- Verordnung definierender Arzneimittel (siehe Abschnitt 3.2.3.2.4.2.2)

3.2.3.2.4.2.1 Diagnose Prostatakarzinom

Es musste mindestens eine Diagnose dokumentiert sein, für die folgende Bedingungen galten:

- ICD-10 Code = C61 (Bösartige Neubildungen der Prostata):
- Diagnose innerhalb der verfügbaren Versicherungszeit eines Versicherten
- Bei stationärer Diagnose: Haupt- oder Nebendiagnose
- Bei ambulanter Diagnose: gesicherte Diagnose
- Mindestens eine Diagnose muss innerhalb von 12 Monaten ab Beginn des Einschlusszeitraums oder in den 24 Monaten davor nachweisbar sein.

3.2.3.2.4.2.2 Verordnung definierender Arzneimittel

Innerhalb eines Zeitraums von maximal 12 Monaten (=Einschlusszeitraum) musste mindestens je eine Verordnung nachweisbar sein, die folgende Bedingungen erfüllt:

- Verordnung eines neueren ARPI (siehe Tabelle 3-8) UND
- Verordnung eines Taxans (siehe Tabelle 3-9)
- Der Abstand zwischen den Verordnungen sowie die Reihenfolge (ARPI, Taxan) war für den Einschluss unerheblich.
- Die Prüfung wurde frühestens ab dem Tag nach den ersten 24 Monaten der verfügbaren Versicherungszeit eines Versicherten begonnen. Es wurde der jeweils zeitlich erste bei einem Versicherten zu beobachtende Zeitraum gewählt, in dem die o.g. Verordnungen nachweisbar waren.
- Wenn es mehrere Verordnungspaare (ARPI und Taxan) im Zeitverlauf gab, war das jeweils erste relevant für die Definition des Index-Datums.

Tabelle 3-8: In der retrospektiven Kohortenstudie berücksichtigte ARPI

Strategie	Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
Abirateron	Abirateron	L02BX03	6-006.2*
Antiandrogen	Apalutamid	L02BB05	Entfällt ^a
Antiandrogen	Enzalutamid	L02BB04	6-007.6*
Antiandrogen	Darolutamid	L02BB06	Entfällt ^a .

a: Zu den betrachteten Zeitpunkten der retrospektiven Kohortenstudie war noch kein OPS-Code verfügbar.
ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel

Tabelle 3-9: In der retrospektiven Kohortenstudie berücksichtigte Taxane

Strategie	Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
Docetaxel	Docetaxel	L01CD02	6-002.h*
Cabazitaxel	Cabazitaxel	L01CD04	6-006.1*

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel

Unter folgenden Bedingungen wurden die Versicherten, die die oben genannten Kriterien für einen Einschluss erfüllten, ausgeschlossen:

- Innerhalb des Einschlusszeitraums war mindestens eine Verordnung eines Arzneimittels nachweisbar, das auf eine spätere Therapielinie hinweist (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Arzneimittel, die auf eine spätere Therapielinie hinweisen

Strategie	Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
PARP	Olaparib	L01XK01	6-009.0
Lutetium-177-PSMA ^a	Lutetium-177-PSMA	- ^b	8-530.d0
Radium-223	Radium-223	V10XX03	8-530.dx

a: Zulassungsfreie patientenindividuelle Eigenherstellung von Lutetium-177-PSMA nach § 13 Abs. 2b AMG als individueller Heilversuch, eingeschränkt auf Patienten mit einem mCRPC für die keine Therapieoptionen mehr vorhanden sind.
b: Zu den betrachteten Zeitpunkten der retrospektiven Kohortenstudie war noch kein ATC-Code verfügbar.
ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; PARP: Poly(ADP-ribose)-Polymerasen; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen

3.2.3.2.5 Prüfung auf Therapiewechsel bzw. Best Supportive Care ab Einschlusszeitraum

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Untergrenze der abschließend verwendeten Spanne zur Berechnung, siehe auch Abschnitt 3.2.3.2.7) wurden Versicherte mit mindestens einem Therapiewechsel bzw. Best Supportive Care (BSC) nach der Index-Therapie (sowohl ARPI als auch Taxan) identifiziert.

Ausgehend von der Population der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (siehe Abschnitt 3.2.3.2.4.2) wurden Versicherte anhand von Merkmalen identifiziert, die im weiteren Verlauf auftraten. Die Zuordnung erfolgte dabei primär über die weitere medikamentöse Krebstherapie. Somit wurde geprüft, ob die Patienten ihre Behandlung von der Indextherapie (ARPI und Taxan) auf eine der in Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12 genannten Therapien bzw. Strategien gewechselt haben.

Um möglichst alle Wechsel zu erfassen, die bei Versicherten nach Vortherapie mit einem Taxan und einem ARPI der neueren Generation theoretisch auftreten könnten, entsprechen die berücksichtigten Wechselmöglichkeiten teilweise nicht den Empfehlungen durch die aktuellen Leitlinien [22, 75].

Bei Versicherten ohne nachweisbaren Therapiewechsel nach dem Index-Datum wurde geprüft, ob entweder die Indextherapie fortgeführt wurde oder angenommen werden kann, dass es im Verlauf zu einer rein supportiven Therapie gekommen ist.

Tabelle 3-11: Alle in der retrospektiven Kohortenstudie betrachteten Therapien

Strategie	Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
Abirateron	Abirateron	L02BX03	6-006.2*
Antiandrogen	Apalutamid	L02BB05	Entfällt ^a
Antiandrogen	Enzalutamid	L02BB04	6-007.6*
Antiandrogen	Darolutamid	L02BB06	Entfällt ^a
Docetaxel	Docetaxel	L01CD02	6-002.h*
Cabazitaxel	Cabazitaxel	L01CD04	6-006.1*
PARP	Olaparib	L01XK01	6-009.0
ADT	Buserelin	L02AE01	-
ADT	Leuprorelin	L02AE02	-
ADT	Goserelin	L02AE03	-
ADT	Triptorelin	L02AE04	-
ADT	Histrelin	L02AE05	-
ADT	Flutamid	L02BB01	-
ADT	Bicalutamid	L02BB03	-
ADT	Degarelix	L02BX02	-
Lutetium-177-PSMA	Lutetium-177-PSMA	-	8-530.d0

Strategie	Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
SonstL01	Andere L01	siehe Tabelle 3-12	siehe Tabelle 3-12

a: Zu den betrachteten Zeitpunkten der retrospektiven Kohortenstudie war noch kein OPS-Code verfügbar.
 ADT: Androgendeprivationstherapie; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; PARP: Poly(ADP-ribose)-Polymerasen; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen

Tabelle 3-12: Sonstige in retrospektiven Kohortenstudie betrachteten antineoplastischen Wirkstoffe (L01)

Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
Cyclophosphamid	L01AA01	
Chlorambucil	L01AA02	
Melphalan	L01AA03	
Chlormethin	L01AA05	
Ifosfamid	L01AA06	
Trofosfamid	L01AA07	
Bendamustin	L01AA09	
Busulfan	L01AB01	6-002.d*
Treosulfan	L01AB02	
Thiotepa	L01AC01	6-007.n*
Carmustin	L01AD01	6-003.3*
Lomustin	L01AD02	
Streptozocin	L01AD04	6-00b.h*
Nimustin	L01AD06	
Temozolomid	L01AX03	6-005.c*
Temozolomid	L01AX03	6-002.e*
Dacarbazin	L01AX04	
Methotrexat	L01BA01	
Pemetrexed	L01BA04	6-001.c*
Mercaptopurin	L01BB02	
Tioguanin	L01BB03	
Cladribin	L01BB04	6-00a.4*
Fludarabin	L01BB05	
Clofarabin	L01BB06	6-003.j*
Nelarabin	L01BB07	6-003.e*
Cytarabin	L01BC01	6-002.a*
Fluorouracil	L01BC02	
Tegafur	L01BC03	

Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
Gemcitabin	L01BC05	6-001.1*
Capecitabin	L01BC06	
Azacitidin	L01BC07	6-005.0*
Decitabin	L01BC08	6-004.4*
Trifluridin und Tipiracil	L01BC59	6-009.n*
Tegafur und Uracil	L01BC63	
Tegafur, Gimeracil und Oteracil	L01BC73	
Vinblastin	L01CA01	
Vincristin	L01CA02	
Vindesin	L01CA03	
Vinorelbin	L01CA04	
Vinflunin	L01CA05	6-005.b*
Etoposid	L01CB01	
Teniposid	L01CB02	
Paclitaxel	L01CD01	6-005.d*
Paclitaxel	L01CD01	6-001.f*
Docetaxel	L01CD02	6-002.h*
Cabazitaxel	L01CD04	6-006.1*
Mistelkraut	L01CH01	
Mistelkraut	L01CP01	
Andere pflanzliche Zytostatika, Kombinationen	L01CP50	
Trabectedin	L01CX01	6-004.a*
Dactinomycin	L01DA01	
Doxorubicin	L01DB01	6-002.8*
Doxorubicin	L01DB01	6-001.b*
Daunorubicin	L01DB02	
Epirubicin	L01DB03	
Idarubicin	L01DB06	6-008.f*
Mitoxantron	L01DB07	
Pixantron	L01DB11	6-006.e*
Bleomycin	L01DC01	
Mitomycin	L01DC03	
Avapritinib	L01EX18	
Cisplatin	L01XA01	
Carboplatin	L01XA02	

Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
Oxaliplatin	L01XA03	
Procarbazin	L01XB01	
Rituximab	L01XC02	6-001.j*
Rituximab	L01XC02	6-001.h*
Trastuzumab	L01XC03	6-001.m*
Trastuzumab	L01XC03	6-001.k*
Alemtuzumab	L01XC04	6-001.0*
Gemtuzumabozogamicin	L01XC05	6-00b.a*
Cetuximab	L01XC06	6-001.a*
Bevacizumab	L01XC07	6-002.9*
Panitumumab	L01XC08	6-004.7*
Catumaxomab	L01XC09	
Ofatumumab	L01XC10	6-006.4*
Ipilimumab	L01XC11	6-006.j*
Brentuximabvedotin	L01XC12	6-006.b*
Pertuzumab	L01XC13	6-007.9*
Trastuzumabemtansin	L01XC14	6-007.d*
Obinutuzumab	L01XC15	6-007.j*
Dinutuximab beta	L01XC16	6-009.b*
Nivolumab	L01XC17	6-008.m*
Pembrolizumab	L01XC18	6-009.3*
Blinatumomab	L01XC19	6-008.7*
Ramucirumab	L01XC21	6-007.m*
Necitumumab	L01XC22	6-009.g*
Elotuzumab	L01XC23	6-009.d*
Daratumumab	L01XC24	6-009.a*
Mogamulizumab	L01XC25	
Inotuzumabozogamicin	L01XC26	6-00a.8*
Olaratumab	L01XC27	6-009.h*
Durvalumab	L01XC28	6-00b.7*
Avelumab	L01XC31	6-00a.2*
Atezolizumab	L01XC32	6-00a.1*
Cemiplimab	L01XC33	
Polatuzumabvedotin	L01XC37	
Belantamab mafodotin	L01XC39	
Porfimer natrium	L01XD01	

Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
Methylaminolevulinat	L01XD03	
Aminolevulinsäure	L01XD04	
Temoporfin	L01XD05	
Methoxsalen	L01XD10	
Imatinib	L01XE01	6-001.g*
Gefitinib	L01XE02	
Erlotinib	L01XE03	
Sunitinib	L01XE04	6-003.a*
Sorafenib	L01XE05	6-003.b*
Dasatinib	L01XE06	6-004.3*
Lapatinib	L01XE07	
Nilotinib	L01XE08	6-004.6*
Temsirolimus	L01XE09	
Everolimus	L01XE10	6-005.8*
Pazopanib	L01XE11	6-005.a*
Vandetanib	L01XE12	6-009.8*
Afatinib	L01XE13	
Bosutinib	L01XE14	6-007.4*
Vemurafenib	L01XE15	6-006.f*
Crizotinib	L01XE16	6-006.c*
Axitinib	L01XE17	6-006.g*
Ruxolitinib	L01XE18	6-009.4*
Regorafenib	L01XE21	6-007.c*
Dabrafenib	L01XE23	6-007.5*
Ponatinib	L01XE24	6-007.b*
Trametinib	L01XE25	6-009.7*
Cabozantinib	L01XE26	6-008.8*
Ibrutinib	L01XE27	6-007.e*
Ceritinib	L01XE28	6-008.a*
Lenvatinib	L01XE29	6-008.j*
Nintedanib	L01XE31	
Palbociclib	L01XE33	6-009.j*
Tivozanib	L01XE34	6-00a.j*
Osimertinib	L01XE35	6-00b.f*
Alectinib	L01XE36	6-00a.0*
Cobimetinib	L01XE38	6-008.c*

Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
Midostaurin	L01XE39	6-00a.b*
Rucaparib	L01XK03	
Binimetinib	L01XE41	6-00b.2*
Ribociclib	L01XE42	6-00a.f*
Brigatinib	L01XE43	6-00b.3*
Lorlatinib	L01XE44	
Neratinib	L01XE45	
Encorafenib	L01XE46	6-00b.9*
Dacomitinib	L01XE47	
Abemaciclib	L01XE50	6-00b.0*
Acalabrutinib	L01XE51	
Larotrectinib	L01XE53	
Gilteritinib	L01XE54	
Entrectinib	L01XE56	
Amsacrin	L01XX01	
Asparaginase	L01XX02	6-003.r*
Asparaginase	L01XX02	6-003.p*
Asparaginase	L01XX02	6-003.n*
Hydroxycarbamid	L01XX05	
Pentostatin	L01XX08	
Miltefosin	L01XX09	
Estramustin	L01XX11	
Tretinoin	L01XX14	
Topotecan	L01XX17	6-002.4*
Irinotecan	L01XX19	6-001.3*
Irinotecan	L01XX19	6-009.e*
Mitotan	L01XX23	
Pegaspargase	L01XX24	
Bexaroten	L01XX25	
Arsentrioxid	L01XX27	6-005.5*
Bortezomib	L01XX32	6-001.9*
Celecoxib	L01XX33	
Anagrelid	L01XX35	
Eribulin	L01XX41	6-006.5*
Panobinostat	L01XX42	6-009.2*
Vismodegib	L01XX43	

Wirkstoff	ATC-Code (ambulant)	OPS-Code (stationär)
Aflibercept	L01XX44	6-007.3*
Carfilzomib	L01XX45	6-008.9*
Idelalisib	L01XX47	6-007.f*
Sonidegib	L01XX48	
Ixazomib	L01XX50	6-00a.9*
Talimogen-Laherparepvec	L01XX51	6-00b.j*
Venetoclax	L01XX52	6-00a.k*
Niraparib	L01XX54	6-00a.c*
Talazoparib	L01XX60	
Glasdegib	L01XX63	
Alpelisib	L01XX65	
Cytarabin und Daunorubicin	L01XY01	6-00b.6*
ATC: Anatomisch Therapeutisch Chemisch; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel		

3.2.3.2.6 Hochrechnung auf die GKV-Population

Für die oben beschriebene Studienpopulation wurde hochgerechnet, wie viele entsprechende Versicherte in der GKV zu erwarten sind.

Es wurde dazu die Rate für die Studienpopulation entsprechend der definierten Altersgruppen an der Ausgangspopulation der InGef-FDB berechnet. Mit dieser Rate wurde die Anzahl der entsprechenden GKV-Altersgruppe multipliziert. Durch Addition dieser Werte wurde die Anzahl für die GKV insgesamt berechnet.

Aus Datenschutzgründen darf für Ergebnisse auf Basis der InGef-FDB die genaue Anzahl je untersuchter Zelle nur dann mitgeteilt werden, wenn sie mindestens $n = 5$ beträgt. In wenigen Fällen traf es für Altersgruppen der InGef-FDB zu, dass die Anzahl von Versicherten mit < 5 angegeben wurde. In diesen Fällen wurde für die Hochrechnung eine Ersetzung vorgenommen und von einer Anzahl von $n = 3$ ausgegangen.

Die Hochrechnung erfolgte auf die GKV-Population des entsprechenden Jahres.

Für die Bestimmung der Versicherten mit einem Wechsel nach Verordnung von ARPI + Taxan im Jahr 2020 war ggf. die verbleibende Versicherungszeit zu kurz, um den Wechsel auf eine weitere Therapie bzw. die Versorgung mit BSC nachweisen zu können. Es wurde daher der Mittelwert für die Anteilsraten der Jahre 2017 bis 2019 berechnet und dieser Mittelwert als Rate auf die GKV-Population 2020 angewendet.

Quelle für die Anzahl von Versicherten in der GKV war die vom Bundesministerium für Gesundheit herausgegebene KM6-Statistik. Diese stellt die Anzahl von Versicherten gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart zum Stichtag 1. Juli des jeweiligen Jahres dar.

Für die Hochrechnung wurde die Anzahl aller männlichen Versicherten berücksichtigt, die dem Wohnort = Bund zugeordnet waren, abzüglich der Versicherten mit Wohnsitz im Ausland [76].

3.2.3.2.7 Ergebnisse

Ausgehend von einer Population von $n = 2.044.929$ männlichen Versicherten mit einer Versicherungszeit von mindestens 36 Monaten (Ausgangspopulation) wurden im Zeitraum 2017 bis 2020 $n = 57.941$ mit einer Abrechnungsdiagnose für ein Prostatakarzinom identifiziert. Von diesen wurden $n = 48$ ausgeschlossen, weil es im betrachteten Einschlusszeitraum einen Hinweis auf die Verordnung von Wirkstoffen gab, die einer späteren Therapielinie zuzuordnen sind (siehe Tabelle 3-10). Unter den verbleibenden Versicherten konnten $n = 682$ Versicherte identifiziert werden, denen innerhalb von 12 Monaten sowohl ein ARPI als auch ein Taxan (Docetaxel oder Cabazitaxel) verordnet wurde. Bei diesen Versicherten ist aufgrund der Zulassungen der berücksichtigten Wirkstoffe (ARPI, Taxan) davon auszugehen, dass es sich um Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom (Population „mPC“) handelt.

Anhand der für diese Analyse gesetzten Definitionen hinsichtlich eines Wechsels auf eine andere Therapie bzw. BSC konnten im Zeitraum von 2017 bis 2020 insgesamt 402 Versicherte identifiziert werden.

Auf Basis der vorliegenden Informationen kann jedoch nicht bestimmt werden, ob die Versicherten PSMA-positiv sind bzw. ein metastasiertes oder kastrationsresistentes Prostatakarzinom vorliegt. Eine diesbezügliche Begrenzung der Patientenpopulation erfolgt in einem späteren Schritt außerhalb der hier dargestellten Routinedatenanalyse (siehe Abschnitt 3.2.3.2.8.3).

Abbildung 6 gibt eine Übersicht zu den in der Routinedatenanalyse betrachteten Populationen und den jeweiligen Patientenzahlen. Da eine exakte Abbildung eines Progresses der Erkrankung im Sinne des Anwendungsgebiets von (^{177}Lu)Lutetiumvivotidtraxetan [77] durch die Routinedatenanalyse nicht möglich ist, wird zur Quantifizierung der Zielpopulation eine Spanne gebildet: Bei Patienten, bei denen zusätzlich mindestens ein Wechsel auf eine andere Therapie bzw. BSC erfolgte (siehe Abschnitt 3.2.3.2.5), kann von einem Progress der Erkrankung ausgegangen werden. Daher wurde diese Population zur Bildung der Untergrenze der Anzahl Patienten in der Zielpopulation (grüne Markierung in Abbildung 6) herangezogen. Die Betrachtung alleine dieser Patienten würde jedoch zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Es wird davon ausgegangen, dass im bisherigen Versorgungsalltag Patienten mit ARPI und Taxan-Vortherapien nach Progress nicht zwingend eine weitere Therapieoption angeboten werden konnte. Daher bilden alle Patienten, denen gemäß Anwendungsgebiet von (^{177}Lu)Lutetiumvivotidtraxetan [77] ein ARPI und ein Taxan verordnet wurde (blaue Markierung in Abbildung 6), die Obergrenze der Anzahl Patienten in der Zielpopulation.

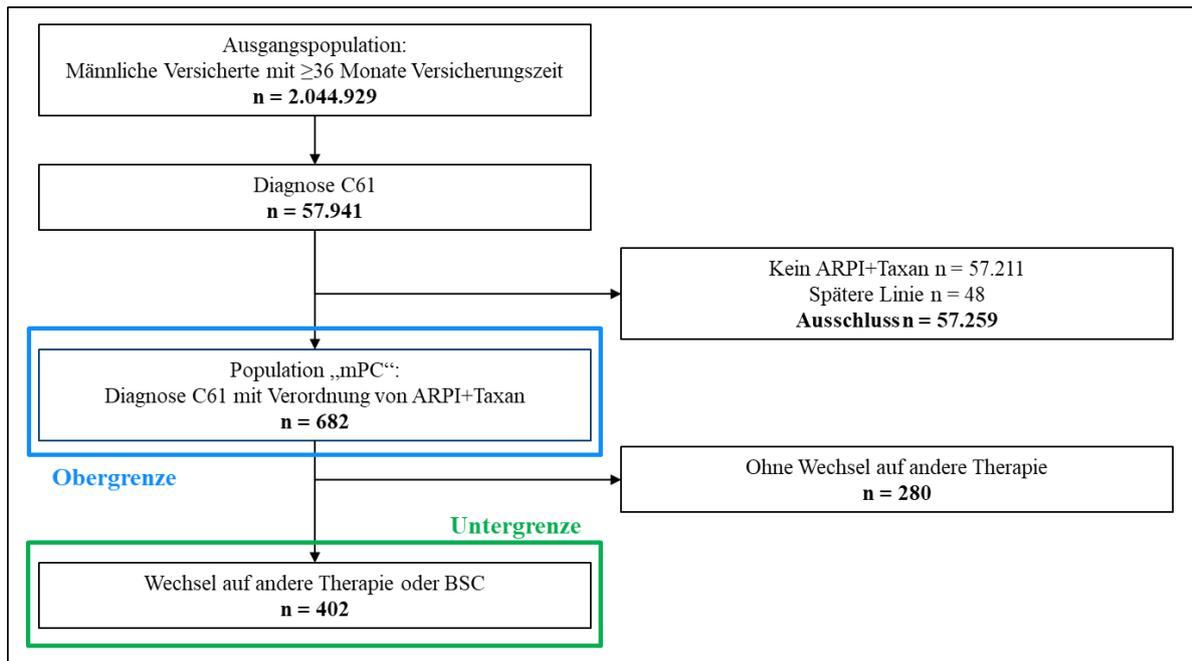


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Auswahl der in der Routinedatenanalyse betrachteten Populationen

ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care; mPC: Metastasiertes Prostatakarzinom

3.2.3.2.7.1 Versicherte der InGef-FDB

3.2.3.2.7.1.1 Ausgangspopulation

Die Anzahl von Versicherten in der Ausgangspopulation – also männliche Versicherte mit einer Versicherungszeit von mindestens 36 Monaten – im Zeitraum von 2017 bis 2020 ist in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Versicherte der Ausgangspopulation in der InGef-FDB im Zeitraum 2017 bis 2020

Altersgruppe	Anzahl Versicherte			
	2017	2018	2019	2020
< 30	630.105	618.644	575.662	533.796
30 bis 39	258.452	268.353	261.347	253.280
40 bis 44	118.119	121.287	119.735	119.344
45 bis 49	147.779	140.373	129.642	121.140
50 bis 54	173.902	173.802	167.098	159.092
55 bis 59	158.234	165.391	167.447	168.059
60 bis 64	130.598	135.886	138.945	142.373
65 bis 69	113.164	117.162	117.486	117.902
70 bis 74	85.132	86.911	88.689	95.602

Altersgruppe	Anzahl Versicherte			
	2017	2018	2019	2020
75 bis 79	95.371	95.770	90.901	81.531
80 plus	97.531	114.059	121.585	129.230
Gesamt	2.008.387	2.037.638	1.978.537	1.921.349

FDB: Forschungsdatenbank; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung

3.2.3.2.7.1.2 Versicherte mit Diagnose eines Prostatakarzinoms

Die Anzahl der Versicherten mit mindestens einer dokumentierten Diagnose für Prostatakarzinom im Zeitraum von 2017 bis 2020 bzw. der diesbezügliche Anteil von Versicherten an der Ausgangspopulation ist in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Versicherte mit Diagnose eines Prostatakarzinoms in der InGef-FDB im Zeitraum 2017 bis 2020

Altersgruppe	Anzahl Versicherte				Anteil von Versicherten an der Ausgangspopulation (%)			
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020
< 30	8	9	8	8	0,001	0,001	0,001	0,001
30 bis 39	43	37	33	25	0,017	0,014	0,013	0,010
40 bis 44	67	46	33	25	0,057	0,038	0,028	0,021
45 bis 49	388	302	226	165	0,263	0,215	0,174	0,136
50 bis 54	1.312	1.026	808	621	0,754	0,590	0,484	0,390
55 bis 59	3.035	2.695	2.264	1.915	1,918	1,629	1,352	1,139
60 bis 64	5.149	4.728	4.226	3.750	3,943	3,479	3,041	2,634
65 bis 69	8.091	7.575	6.784	6.081	7,150	6,465	5,774	5,158
70 bis 74	9.370	8.824	8.289	8.226	11,006	10,153	9,346	8,604
75 bis 79	13.895	13.483	12.352	10.542	14,569	14,079	13,588	12,930
80 plus	15.938	18.481	19.452	20.363	16,341	16,203	15,999	15,757
Gesamt	57.296	57.206	54.475	51.721	2,803	2,648	2,518	2,360

FDB: Forschungsdatenbank; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung

3.2.3.2.7.1.3 Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan

Die Anzahl der Versicherten mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan im Zeitraum von 2017 bis 2020 bzw. der diesbezügliche Anteil von Versicherten an der Ausgangspopulation ist in Tabelle 3-15 dargestellt. Dies stellt die Obergrenze der Anzahl Patienten in der Zielpopulation im betrachteten InGef-FDB Datensatz dar, siehe Abschnitt 3.2.3.2.7 bzw. Abbildung 6.

Die Mittelwerte der Anteile wurden berechnet, weil die zugrundeliegenden Zahlen relativ klein sind und sich teilweise kein eindeutiger Trend erkennen lässt (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan in der InGef-FDB im Zeitraum 2017 bis 2020

Altersgruppe	Anzahl Versicherte				Anteil von Versicherten an der Ausgangspopulation (%)				
	2017	2018	2019	2020	2017	2018	2019	2020	MW 2017-2020
< 30	0	0	0	0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
30 bis 39	0	0	0	0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
40 bis 44	0	0	0	0	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000
45 bis 49	0	<5	0	<5	0,0000	0,0021	0,0000	0,0025	0,0012
50 bis 54	<5	<5	<5	6	0,0017	0,0017	0,0018	0,0038	0,0023
55 bis 59	12	7	10	9	0,0076	0,0042	0,0060	0,0054	0,0058
60 bis 64	12	21	15	14	0,0092	0,0155	0,0108	0,0098	0,0113
65 bis 69	12	31	33	28	0,0106	0,0265	0,0281	0,0237	0,0222
70 bis 74	34	38	38	53	0,0399	0,0437	0,0428	0,0554	0,0455
75 bis 79	37	51	39	48	0,0388	0,0533	0,0429	0,0589	0,0485
80 plus	22	22	37	42	0,0226	0,0193	0,0304	0,0325	0,0262
Gesamt^a	132	173	175	202	0,0066	0,0086	0,0088	0,0106	0,0087

a: Die in der Zeile „gesamt“ dargestellte Anzahl von Versicherten ergibt sich nicht aus der Summe der jeweiligen Zeilen darüber, sondern wurde auf Basis der InGef-FDB durch eine aggregierte Abfrage ermittelt.
ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; FDB: Forschungsdatenbank; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; MW: Mittelwert

3.2.3.2.7.1.4 Versicherte mit Prostatakarzinom, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde

Da der für 2020 ermittelte Anteil durch die für die Analyse verfügbare Versicherungszeit eingeschränkt ist, wird für die Berechnung des Mittelwerts der Zeitraum 2017 bis 2019 herangezogen.

Die Anzahl der Versicherten mit Prostatakarzinom, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde im Zeitraum von 2017 bis 2020 bzw. der diesbezügliche Anteil von Versicherten an der Ausgangspopulation ist in Tabelle 3-16 dargestellt. Dies stellt die Untergrenze der Anzahl Patienten in der Zielpopulation im betrachteten InGef-FDB Datensatz dar, siehe Abschnitt 3.2.3.2.7 bzw. Abbildung 6.

Tabelle 3-16: Versicherte mit Prostatakarzinom, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde

Jahr Index-Datum	Anzahl Versicherte	Anteil Versicherte (%)
2017	101	0,0050
2018	125	0,0061
2019	121	0,0061
2020	55	0,0029
Mittelwert 2017-2019	-	0,0058
ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care		

3.2.3.2.7.2 Hochrechnung auf die GKV

Ausgehend von den für die InGef-Versicherten ermittelten Anteilswerten wurde die Anzahl entsprechender GKV-Patienten hochgerechnet wie beschrieben (siehe Abschnitt 3.2.3.2.6).

3.2.3.2.7.2.1 Ausgangspopulation

Die Anzahl der Versicherten in der Ausgangspopulation der GKV für die Jahre 2017 bis 2020 ist in Tabelle 3-17 dargestellt [76]. Berücksichtigt wurden alle männlichen Versicherten der GKV mit Wohnsitz in Deutschland.

Tabelle 3-17: Männliche Versicherte der GKV im Zeitraum 2017 bis 2020 (Bund, Versicherte exkl. Versicherte mit Wohnsitz im Ausland)

Altersgruppe	Anzahl Versicherte			
	2017	2018	2019	2020
< 30	11.061.024	11.095.289	11.056.910	11.047.147
30 bis 39	4.654.578	4.813.218	4.881.250	4.971.704
40 bis 44	2.014.890	2.077.165	2.122.006	2.206.801
45 bis 49	2.457.390	2.322.188	2.198.921	2.122.943
50 bis 54	2.898.292	2.869.244	2.800.429	2.716.404
55 bis 59	2.636.761	2.741.799	2.811.763	2.864.082
60 bis 64	2.135.128	2.202.071	2.277.798	2.362.268
65 bis 69	1.827.263	1.866.951	1.889.066	1.909.036
70 bis 74	1.370.741	1.361.589	1.389.660	1.500.193
75 bis 79	1.615.870	1.545.691	1.448.762	1.282.666
80plus	1.725.113	1.841.767	1.954.761	2.057.317
Gesamt	34.397.050	34.736.972	34.831.326	35.040.561
Quelle: [76]				
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.2.3.2.7.2 Versicherte mit Diagnose eines Prostatakarzinoms

Die hochgerechnete Anzahl der Versicherten mit mindestens einer administrativen² dokumentierten Diagnose für Prostatakarzinom in der GKV im Zeitraum von 2017 bis 2020 ist in Tabelle 3-18 dargestellt.

Die vorliegende Analyse wurde in erster Linie dazu konzipiert, die Anzahl von Versicherten zu bestimmen, die der Zielpopulation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan entspricht. Die Häufigkeit von Versicherten mit administrativer Diagnose eines Prostatakarzinoms ist daher ein Nebenbefund, der berichtet wird. Die Prävalenz des Prostatakarzinoms im Sinne der vom ZfKD berichteten 10-Jahresprävalenz ist für 2017 mit n = 479.887 für Deutschland insgesamt erheblich niedriger als die hier durchgeführte Hochrechnung [79]. Diese 10-Jahresprävalenz umfasst alle Männer, bei denen innerhalb der letzten 10 Jahre ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde [1]. So kann bspw. bei einer Inzidenz von n = 58.780 und einer Anzahl von n = 14.417 an Prostatakarzinom Verstorbenen im Jahr 2016 [22] davon ausgegangen werden, dass die Prävalenz über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren höher liegen sollte. Überlebenszeiten von weit über 10 Jahren bei Männern mit einem Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom sind dokumentiert [80]. Somit ist die auf die GKV hochgerechnete Prävalenz mit der vom ZfKD geschätzten Prävalenz nicht vergleichbar.

Es ist bekannt, dass sich Krebsdiagnosen auf Basis von administrativen Diagnosen nicht in dem Umfang bestätigen lassen, wie sie auf Basis der Erfassung vermutet werden könnten [81]. D. h., die für die GKV hochgerechnete Anzahl von Versicherten mit der Diagnose eines Prostatakarzinoms ist möglicherweise höher als die tatsächliche Prävalenz.

Tabelle 3-18: Hochgerechnete Versicherte mit Diagnose eines Prostatakarzinoms in der GKV im Zeitraum 2017 bis 2020

Altersgruppe	Anzahl Versicherte			
	2017	2018	2019	2020
< 30	140	161	154	166
30 bis 39	774	664	616	491
40 bis 44	1.143	788	585	462
45 bis 49	6.452	4.996	3.833	2.892
50 bis 54	21.866	16.938	13.541	10.603
55 bis 59	50.574	44.677	38.017	32.636
60 bis 64	84.180	76.619	69.279	62.220
65 bis 69	130.646	120.706	109.080	98.462
70 bis 74	150.870	138.241	129.880	129.083
75 bis 79	235.423	217.610	196.864	165.849

² Die Bezeichnung „administrative Diagnose“ soll verdeutlichen, dass die Ergebnisse auf Basis von Abrechnungs-/Routinedaten, also administrativen Daten, erhoben wurden. Der Begriff „administrative Diagnose“ wird hier in Anlehnung an bspw. [78] verwendet.

Altersgruppe	Anzahl Versicherte			
	2017	2018	2019	2020
80 plus	281.909	298.422	312.736	324.175
Gesamt	963.977	919.821	874.585	827.039
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.2.3.2.7.2.3 Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan

Die hochgerechnete Anzahl der Versicherten mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan in der GKV im Zeitraum von 2017 bis 2020 ist in Tabelle 3-19 dargestellt. Dies stellt die Obergrenze der Anzahl Patienten in der Zielpopulation dar, siehe Abschnitt 3.2.3.2.7 bzw. Abbildung 6.

Tabelle 3-19: Hochgerechnete Versicherte mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan in der GKV im Zeitraum 2017 bis 2020

Altersgruppe	Anzahl Versicherte				
	2017	2018	2019	2020	MW ^a 2017-2020
< 30	0	0	0	0	0
30 bis 39	0	0	0	0	0
40 bis 44	0	0	0	0	0
45 bis 49	0	50	0	53	24
50 bis 54	50	50	50	102	61
55 bis 59	200	116	168	153	166
60 bis 64	196	340	246	232	267
65 bis 69	194	494	531	453	424
70 bis 74	547	595	595	832	682
75 bis 79	627	823	622	755	622
80 plus	389	355	595	669	539
Gesamt	2.203	2.823	2.807	3.250	2.786
a: MW der Anteilswerte, die auf Basis der InGef-FDB ermittelt wurden ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; FDB: Forschungsdatenbank; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung; MW: Mittelwert					

3.2.3.2.7.2.4 Versicherte mit Prostatakarzinom, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde

Die hochgerechnete Anzahl der Versicherten mit Prostatakarzinom, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde in der GKV im Zeitraum von 2017 bis 2020, ist in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Hochgerechnete Versicherte mit Prostatakarzinom, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde

Jahr Index-Datum	Anzahl Versicherte
2017	1.701
2018	2.021
2019	1.946
2020	883
Mittelwert^a 2017-2019	1.915
a: Mittelwert der Anteilswerte, die auf Basis der InGef-FDB ermittelt wurden ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; BSC: Best Supportive Care GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; FDB: Forschungsdatenbank; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung	

Bei Anwendung des Mittelwerts der InGef-Anteilsraten von 2017 bis 2019 auf die GKV-Population 2020 ergibt sich eine Anzahl von $n = 1.915$ Versicherten, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde. Dies stellt die Untergrenze der Anzahl Patienten in der Zielpopulation dar, siehe Abschnitt 3.2.3.2.7 bzw. Abbildung 6.

3.2.3.2.8 Diskussion

3.2.3.2.8.1 Allgemeine Aspekte

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurden eventuelle Fragen, die sich direkt auf die Ergebnisse beziehen, bereits in den Abschnitten des Ergebnisteils (siehe Abschnitt 3.2.3.2.7) diskutiert.

Die Diskussion an dieser Stelle beschränkt sich auf allgemeine Aspekte von Analysen auf Basis von Routinedaten der GKV.

Routinedaten der GKV werden in erster Linie zum Zweck der Abrechnung mit Leistungsträgern erhoben. Die Auswirkungen dieses Umstands sowie bestimmter methodischer Ansätze auf die Ergebnisse bzw. deren Interpretation sollen an dieser Stelle kurz diskutiert werden.

Die unbestreitbaren Vorteile von Routinedatenanalysen sind folgende:

- Es kann in der Regel eine viel größere Population betrachtet werden als in anderen Studien, wodurch im allgemeinen relativ robuste Ergebnisse zu erwarten sind.
- Die Erhebung der Daten ist lediglich an den Zweck der Abrechnung gebunden, weshalb es keinen Selektionsbias in Bezug auf die Fragestellung gibt, die untersucht werden soll.

Die allgemein bestehenden Limitationen lassen sich wie folgt beschreiben:

- Die Daten enthalten lediglich Diagnosedaten entsprechend ICD-10, die zu Abrechnungszwecken dokumentiert wurden. Diese Diagnosen lassen sich nur für die stationären Aufenthalte eindeutig dem Anlass der Behandlung zuordnen. Zudem sind die ICD-Diagnosen teilweise zu grob für die betrachteten Erkrankungssituationen.
- Aufgrund fehlender klinischer Daten sind Verläufe im Sinne von Verbesserung oder Verschlechterung der Symptomatik kaum abzubilden.
- Bei Arzneimittelverordnungen, die von den Versicherten selbst bezahlt werden, ist davon auszugehen, dass nur ein Teil erfasst wird. Dies stellt für die hier untersuchten Fragestellungen allerdings keine Limitation dar, da nur verschreibungspflichtige Arzneimittel berücksichtigt wurden.

3.2.3.2.8.2 Repräsentativität der Daten

Die Gesamtpopulation der Versicherten, deren Daten die InGef-FDB bilden und die Grundlage dieser Analyse waren, entsprechen in Bezug auf Morbidität, Mortalität und Arzneimittelverbrauch der GKV insgesamt [74]. Auch die Geschlechterverteilung ähnelt derjenigen der GKV. Allerdings ist der Anteil von Versicherten aus dem östlichen Teil Deutschlands mit 10,1 % nur halb so groß wie in der GKV (19,7 %). Dies ist allerdings von untergeordneter Bedeutung, da eine regionale Betrachtung in der vorliegenden Analyse nicht vorgesehen ist.

3.2.3.2.8.3 Prävalenz

Die auf Grundlage der Datenbasis bestimmten Angaben zu Prävalenzen werden als sogenannte administrative Prävalenz bezeichnet [78]. D. h., die Angaben dazu geben an wie häufig die Abrechnungsprävalenz im betrachteten Zeitraum ist. Daher wird die tatsächliche Prävalenz in der Regel mehr oder weniger von den administrativen Werten abweichen. Je nach betrachteter Erkrankung kann die administrative Prävalenz dennoch eine sehr gute Schätzung für die tatsächliche Prävalenz darstellen. Davon ist insbesondere bei Ereignissen wie bei der Identifizierung von Versicherten auf Basis einer Diagnose in Kombination mit der Verordnung von spezifischen Arzneimitteln auszugehen, im vorliegenden Fall der Verordnung eines ARPI und eines Taxans bei Prostatakarzinom.

Sowohl aus der Zulassung der betrachteten Arzneimittel als auch den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien [22, 75] ergibt sich allein die Möglichkeit, dass es sich um Versicherte mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom handelt. Die Hochrechnung auf die GKV-Population anhand der hier eingesetzten Methode (Hochrechnung nach Altersgruppen) sollte daher zu einer validen Schätzung geführt haben.

Allerdings kann mit den in der FDB verfügbaren Parametern die für diese Analyse relevante Gruppe (Zielpopulation von ¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat) nicht sicher bestimmt werden. Sie ist eine Teilmenge der in dieser Analyse beschriebenen Gruppe von Männern mit Prostatakarzinom nach Therapie mit ARPI und Taxan. Zur weiteren Eingrenzung auf die

Zielpopulation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan hinsichtlich PSMA-positiver Patienten sind ergänzende Angaben aus der Literatur erforderlich, die die diesbezügliche Häufigkeit beschreiben. So beträgt der Anteil PSMA-positiver Läsionen bei Patienten mit Prostatakarzinom ca. 80,2 – 87 % [82–85].

3.2.3.2.9 Ermittelte Spanne zur Anzahl Patienten in der Zielpopulation

Zur Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan wurde eine Spanne basierend auf den folgenden Werten gebildet (siehe Abschnitt 3.2.3.2.7):

- Anzahl der Versicherten mit Prostatakarzinom, bei denen nach Verordnung von ARPI und Taxan im Anschluss mindestens eine weitere Therapie oder BSC beobachtet wurde (Untergrenze): 1.915 Patienten (siehe Tabelle 3-20).
- Anzahl der Versicherten mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan (Obergrenze): 2.786 Patienten (siehe Tabelle 3-19).

Diese oben genannte Spanne stellt die bestmögliche Annäherung in Bezug auf ein progredientes Prostatakarzinom dar. Bei allen Patienten, bei denen zusätzlich mindestens ein Wechsel auf eine andere Therapie bzw. BSC erfolgte, kann von einem Progress der Erkrankung ausgegangen werden. Die Betrachtung alleine dieser Patienten würde jedoch zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Es wird davon ausgegangen, dass im bisherigen Versorgungsalltag Patienten mit ARPI und Taxan-Vortherapien nach Progress nicht zwingend eine weitere Therapieoption angeboten werden konnte. Daher wurde die Anzahl der Versicherten mit Prostatakarzinom und Verordnung von ARPI und Taxan als Obergrenze definiert. Die Spanne der Anzahl Patienten in der Zielpopulation (unabhängig von einer PSMA-Positivität) beträgt somit 1.915 - 2.786 Patienten in der GKV. Unter Berücksichtigung eines Anteils PSMA-positiver Läsionen bei Patienten mit Prostatakarzinom in Höhe von ca. 80,2 – 87 % [82–85] ergeben sich 1.536 - 2.424 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Aus der vorliegend durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie lagen Ergebnisse zu den Jahren 2017 bis 2020 vor. Die Entwicklung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bis zum ersten Jahr der vollständigen Verfügbarkeit von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan (2023) unterliegt mehreren Faktoren, die nicht valide quantifiziert werden können (siehe folgender Abschnitt). Daher wird die ermittelte Spanne als bestmögliche Annäherung an die Anzahl Patienten in der Zielpopulation zum Zeitpunkt der Verfügbarkeit von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan angesehen.

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.

Wie Abbildung 2 zu entnehmen ist, zeichnet sich, bezogen auf jegliches Prostatakarzinom (ICD-10 C61), kein eindeutiger langfristiger Trend hinsichtlich der Entwicklung der Inzidenzzahlen des RKI ab. Die Prävalenz- und Mortalitätszahlen blieben in den letzten Jahren relativ konstant (siehe Tabelle 3-4 und Abbildung 2).

Mögliche Veränderungen der Anzahl Patienten in der Zielpopulation unterliegen einer Vielzahl von Faktoren, die nicht valide quantifiziert werden können. Hierzu gehören unter anderem Arzneimittelinnovationen im mPC. Aufgrund der mittlerweile vorliegenden wirksamen Therapien ist das Gesamtüberleben der Patienten verlängert, sodass mehr Patienten auch nach zwei Vortherapien noch eine dritte Therapie erhalten können. Ebenso können eine grundsätzliche Alterung der Bevölkerung, vermehrtes PSA-Screening, niedrigere PSA-Schwellenwerte zur Durchführung einer Biopsie und verbesserte Biopsietechniken zu einem Anstieg der Patientenzahlen führen [86].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

Tabelle 3-21: 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)
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan	1.786 - 2.818	1.536 - 2.424
¹⁷⁷ Lu: Lutetium-177; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Der aktuellste zum Zeitpunkt der Dossiererstellung verfügbare Wert zur Anzahl der männlichen Bevölkerung in Deutschland betrifft den Stichtag 31.12.2021 und beträgt 41.066.785 Männer [87]. Im Jahresdurchschnitt 2021 waren insgesamt 35.316.380 Männer in der GKV versichert [88]. Hieraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 86,0 %.

Ausgehend von 1.536 - 2.424 GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe Abschnitt 3.2.3.2.9) umfasst die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 1.786 - 2.818.

Eine Excel-Datei mit der Berechnung der Anzahl der Patienten in der GKV ist in Modul 5 hinterlegt [89].

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-22: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	erheblich	1.536 - 2.424
¹⁷⁷ Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen			

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

Die Anzahl der Patienten in der GKV basiert auf einer retrospektiven Kohortenstudie, die in Abschnitt 3.2.3.2 beschrieben wurde. Die Angaben zum Zusatznutzen sind Modul 4, Abschnitt 4.4.2 zu entnehmen.

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.

Sämtliche Abschnitte wurden auf Basis von Primärliteratur erstellt (siehe Referenzliste). Fachliteratur wurde vorwiegend durch eine orientierende Literatursuche in Pubmed identifiziert.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basiert auf einer retrospektiven Kohortenstudie, die in Abschnitt 3.2.3.2 beschrieben wurde.

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 (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2017/2018; 2021. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 07.10.2022.
2. Scher HI, Solo K, Valant J, Todd MB, Mehra M. Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model. PloS one 2015; 10:e0139440.
3. Huang X, Chau CH, Figg WD. Challenges to improved therapeutics for metastatic castrate resistant prostate cancer: from recent successes and failures. Journal of hematology & oncology 2012; 5:35.
4. Robert Koch Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014; 2017. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_11.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 07.10.2022.
5. Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. Cancer 2003; 97:1894–903.

6. Oh M, Alkushaym N, Fallatah S, Althagafi A, Aljadeed R, Alsowaida Y et al. The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *The Prostate* 2019; 79:880–95.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018; 68:394–424.
8. Hu MB, Liu SH, Jiang HW, Bai PD, Ding Q. Obesity affects the biopsy-mediated detection of prostate cancer, particularly high-grade prostate cancer: a dose-response meta-analysis of 29,464 patients. *PloS one* 2014; 9:e106677.
9. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes & development* 2018; 32:1105–40.
10. Taitt HE. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *American journal of men's health* 2018; 12:1807–23.
11. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26 Suppl 5:v69-77.
12. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2019; 17:479–505.
13. Huang Y, Jiang X, Liang X, Jiang G. Molecular and cellular mechanisms of castration resistant prostate cancer. *Oncology letters* 2018; 15:6063–76.
14. Suzman DL, Antonarakis ES. Castration-resistant prostate cancer: latest evidence and therapeutic implications. *Therapeutic advances in medical oncology* 2014; 6:167–79.
15. Xin L. Cells of origin for cancer: an updated view from prostate cancer. *Oncogene* 2013; 32:3655–63.
16. Frieling JS, Basanta D, Lynch CC. Current and emerging therapies for bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 2015; 22:109–20.
17. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU international* 2009; 104:800–5.
18. Berruti A, Tucci M, Mosca A, Tarabuzzi R, Gorzegno G, Terrone C et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *British journal of cancer* 2005; 93:633–8.

19. Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *The Prostate* 2014; 74:210–6.
20. Filella X, Foj L. Prostate Cancer Detection and Prognosis: From Prostate Specific Antigen (PSA) to Exosomal Biomarkers. *International journal of molecular sciences* 2016; 17.
21. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice* 2003; 16:95–101.
22. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Version 6.2 – Oktober 2021. AWMF-Registernummer: 043/022OL; 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
23. Zhou J, Gou Z, Wu R, Yuan Y, Yu G, Zhao Y. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal radiology* 2019; 48:1915–24.
24. UICC International Union Against Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumours: Seventh Edition*. Wiley-Blackwell; 2010.
25. Packer JR, Maitland NJ. The molecular and cellular origin of human prostate cancer. *Biochimica et biophysica acta* 2016; 1863:1238–60.
26. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *The Journal of urology* 2010; 184:162–7.
27. Tannock IF, Wit R de, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2004; 351:1502–12.
28. Ryan CJ, Smith MR, Bono JS de, Molina A, Logothetis CJ, Souza P de et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2013; 368:138–48.
29. Berthold DR, Pond GR, Soban F, Wit R de, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008; 26:242–5.
30. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2014; 371:424–33.

31. Eyben FE von, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K et al. Third-line treatment and (177)Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2018; 45:496–508.
32. Wit R de, Bono J de, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2019; 381:2506–18.
33. George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clinical genitourinary cancer* 2020; 18(4):284–94.
34. Holmstrom S, Naidoo S, Turnbull J, Hawryluk E, Paty J, Morlock R. Symptoms and Impacts in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Findings from Patient and Physician Interviews. *The patient* 2019; 12:57–67.
35. Wolff JM, Donatz V, Klier J, Erhardt W, Dass RN, Geiges G. PCN120 Quality of Life Among German Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value in Health* 2012; 15:A431.
36. Flanders SC, Kim J, Wilson S, Braziunas J, Greenfield S, Billimek J et al. Validating the total illness burden index for prostate cancer (TIBI-CaP) in men with castration-resistant prostate cancer: data from TRUMPET. *Future Oncol* 2018; 14:527–36.
37. Leonel Almeida P, Jorge Pereira B. Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer: What is the Evidence So Far? *Prostate cancer* 2018; 2018:2654572.
38. Hechmati G, Arellano J, Haynes I, Gunther O, Worsfold A, Rider A. PCN118 Impact of Bone Metastases on Quality of Life in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) at High Risk for Developing Bone Metastases. *Value in Health* 2012; 15:A431.
39. Bono JS de, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet (London, England)* 2010; 376:1147–54.
40. Goodman, O. B., Jr., Flaig TW, Molina A, Mulders PF, Fizazi K, Suttman H et al. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2014; 17:34–9.
41. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2012; 367:1187–97.
42. Satapathy S, Mittal BR, Sood A. Visceral Metastases as Predictors of Response and Survival Outcomes in Patients of Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With

- 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical nuclear medicine* 2020; 45:935–42.
43. Prizment A, Halabi S, McSweeney S, Eisenberg A, Rao A, Gupta S et al. Association of disease prognostic model (PM) with baseline quality of life (QOL) in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37:e16579-e16579.
 44. Stenner F, Rothschild SI, Betticher D, Caspar C, Morant R, Popescu R et al. Quality of Life in Second-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using Cabazitaxel or Other Therapies After Previous Docetaxel Chemotherapy: Swiss Observational Treatment Registry. *Clinical genitourinary cancer* 2017.
 45. Sanofi-Aventis. Fachinformation TAXOTERE® 20 mg/1 ml, TAXOTERE® 80 mg/4 ml, TAXOTERE® 160 mg/8 ml. Stand: Dezember 2021; 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
 46. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2022); 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
 47. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
 48. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
 49. Lian F, Sharma NV, Moran JD, Moreno CS. The biology of castration-resistant prostate cancer. *Curr Probl Cancer* 2015; 39:17–28.
 50. Steuber T, Amsberg G von. Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms. *Onkologie heute* 2018:39–43.
 51. Scott J, Concepcion R, Garofalo D, Verma-Kurvari S, Xu B, Montgomery J. Real-World Data Analysis Of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC) Treatment Decisions With The Introduction Of Newer Treatment Options. *Value in Health* 2018; 21:S43.
 52. Lorente D, Fizazi K, Sweeney C, Bono JS de. Optimal Treatment Sequence for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *European urology focus* 2016; 2:488–98.
 53. Moussa M, Papatsoris A, Abou Chakra M, Stryopoulou D, Dellis A. Pharmacotherapeutic strategies for castrate-resistant prostate cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2020; 21:1431–48.
 54. Nakazawa M, Paller C, Kyprianou N. Mechanisms of Therapeutic Resistance in Prostate Cancer. *Current oncology reports* 2017; 19:13.
 55. Schrader AJ, Boegemann M, Ohlmann CH, Schnoeller TJ, Krabbe LM, Hajili T et al. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients progressing after docetaxel and abiraterone. *European urology* 2014; 65:30–6.

56. Marteau F, Gimonet G, Gabriel S, Dinet J, Flinois A, JY LEC. Epidemiology of Patients with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer in Europe and Australia. *Value Health* 2014; 17:A619.
57. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, Hughes S, Mottet N, Oudard S et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task Force of the International Society of Geriatric Oncology. *European urology* 2017; 72:521–31.
58. Beer TM, Hotte SJ, Saad F, Alekseev B, Matveev V, Fléchon A et al. Custirsen (OGX-011) combined with cabazitaxel and prednisone versus cabazitaxel and prednisone alone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel (AFFINITY): a randomised, open-label, international, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2017; 18:1532–42.
59. Zhou T, Zeng SX, Ye DW, Wei Q, Zhang X, Huang YR et al. A multicenter, randomized clinical trial comparing the three-weekly docetaxel regimen plus prednisone versus mitoxantone plus prednisone for Chinese patients with metastatic castration refractory prostate cancer. *PloS one* 2015; 10:e0117002.
60. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013; 369:213–23.
61. Sartor O, Bono J de, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *The New England journal of medicine* 2021; 385(12):1091–103.
62. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2020; 31(9):1119–34.
63. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
64. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
65. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland nach Alter,

- Altersgruppen 0 - 85+, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
66. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Alter, Altersgruppen 0 - 85+, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
67. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland, Intervalllänge in Jahren 1, 5, 10, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
68. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Prävalenz von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland nach Alter, Altersgruppen 0 - 75+, Intervalllänge in Jahren 1, 5, 10, Jahre 2010 - 2019; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
69. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
70. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
71. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.

72. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), Fallzahlen in Deutschland nach Alter, Altersgruppen 0 - 85+, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
73. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Mortalität von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten, Prostata (C61), rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Alter, Altersgruppen 0 - 85+, Jahre 2010 - 2020; 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
74. 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.
75. Mottet N, Cornford P, van den Bergh R, Briers E, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), De Santis M et al. Guidelines on Prostate Cancer; 2022. Verfügbar unter: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
76. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte, gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart; 2017. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2017.xlsx, aufgerufen am 07.10.2022.
77. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Fachinformation Pluvicto®. Stand: Dezember 2022; 2022.
78. Goffrier B, Schulz Mandy, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015; 2017. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
79. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; 2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html, aufgerufen am 25.11.2022.
80. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33(3):272–7.

81. Czwikla J, Domhoff D, Giersiepen K. ICD-Codierqualität ambulanter Krebsdiagnosen in GKV-Routinedaten. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2016; 118-119:48–55.
82. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* 1998; 82(11):2256–61.
83. Hope TA, Aggarwal R, Chee B, Tao D, Greene KL, Cooperberg MR et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on Management in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2017; 58(12):1956–61.
84. Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, Armstrong WR, Williams J, Calais J. Total-Body 68Ga-PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2020; 61(3):405–11.
85. Hupe MC, Philippi C, Roth D, Kümpers C, Ribbat-Idel J, Becker F et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Front Oncol* 2018; 8:623.
86. Quon H, Loblaw A, Nam R. Dramatic increase in prostate cancer cases by 2021. *BJU international* 2011; 108(11):1734–8.
87. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Geschlecht. 12411-0003. Verfügbar unter: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=find&suchanweisung_language=de&query=12411-0003, aufgerufen am 21.06.2022.
88. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2021. (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 31. März 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/jahresdurchschnitt_2021_bf.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
89. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Excel-Datei zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation; 2022.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: 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				
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen ^a	1-6 ^a	1
LHRH-Analogen				
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12	1
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogen				
Abirateronacetat	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
LHRH-Analogen ^b	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben
Enzalutamid + LHRH-Analogen				
Enzalutamid	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
LHRH-Analogen ^b	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon				
Abirateronacetat	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
LHRH-Analogon				
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12	1
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1
Enzalutamid + LHRH-Analogon				
Enzalutamid	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365	1
LHRH-Analogon				
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12	1
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon				
Cabazitaxel	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Wochen	17,4	1
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	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)
Olaparib + LHRH-Analogon				
Olaparib	siehe oben	kontinuierlich, 2x täglich	730	1
LHRH-Analogon				
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12	1
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4	1
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2	1
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<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>				
a: bzgl. des tatsächlich zu erwartenden Verbrauchs siehe Angaben in Abschnitt 3.3.2.				
b: zur besseren Lesbarkeit erfolgt keine erneute Nennung der bereits in Kombination mit (¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat verabreichten LHRH-Analoga.				
¹⁷⁷ Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-23 für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat [1], Abirateronacetat [2], Enzalutamid [3], Cabazitaxel [4] und Olaparib [5] basieren auf den jeweiligen Fachinformationen.

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat wird laut Fachinformation [1] verabreicht in Kombination mit einer ADT mit oder ohne ARPI. Die Auswahl der in Tabelle 3-23 genannten LHRH-Analoga [6–10] zur ADT folgt der G-BA Spruchpraxis [11]. Die Auswahl der in Kombination mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat verabreichten ARPI umfasst die in Deutschland zugelassenen ARPI Abirateronacetat [2] und Enzalutamid [3].

Abirateronacetat [2] und Cabazitaxel [4] sollen gemäß Fachinformation in Kombination mit 10 mg Prednison (z.B. [12]) oder Prednisolon (z.B. [13]) täglich eingenommen werden.

Bei der Behandlung mit Abirateronacetat [2], Enzalutamid [3] und Olaparib [5] soll die medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. Die Auswahl der in Tabelle 3-23 genannten LHRH-Analoga [6–10] folgt der G-BA Spruchpraxis [11]. Im Zusammenhang mit der Gabe von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan, die bereits in Kombination mit einer ADT erfolgt, entfällt die wiederholte Nennung der LHRH-Analoga bei den oben genannten Kombinationspartnern in den Tabellen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Best supportive care“ werden die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung gemäß Spruchpraxis des G-BA [14–16] nicht näher quantifiziert, da diese patientenindividuell unterschiedlich sind. Ebenso wurde gemäß Spruchpraxis des G-BA „Best supportive care“, da es als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel aufgeführt [15, 16]. Dies gilt für alle folgenden Abschnitte entsprechend.

Sofern in der jeweiligen Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird bezüglich der Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, selbst wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist [11, 17]. Vorliegend betrifft dies alle Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-23). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: 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			
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter	alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen ^a	1-6 ^a

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
	Chemotherapie behandelt wurden		
LHRH-Analogon			
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon			
Abirateronacetat	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
LHRH-Analogon ^b	siehe oben	siehe oben	siehe oben
Enzalutamid + LHRH-Analogon			
Enzalutamid	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
LHRH-Analogon ^b	siehe oben	siehe oben	siehe oben
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon			
Abirateronacetat	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
LHRH-Analagon			
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2
Enzalutamid + LHRH-Analagon			
Enzalutamid	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
LHRH-Analagon			
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon			
Cabazitaxel	siehe oben	alle 3 Wochen	17,4
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	kontinuierlich, 1x täglich	365
Olaparib + LHRH-Analagon			
Olaparib	siehe oben	kontinuierlich, 2x täglich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
LHRH-Analagon			
Degarelix	siehe oben	kontinuierlich, 1x monatlich	12
Buserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Goserelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Leuprorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 3 Monate	4
Triptorelin	siehe oben	kontinuierlich, alle 6 Monate	2
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>			
<p>A: bzgl. des tatsächlich zu erwartenden Verbrauchs siehe Angaben in Abschnitt 3.3.2. b: zur besseren Lesbarkeit erfolgt keine erneute Nennung der bereits in Kombination mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan verabreichten LHRH-Analoga. ¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; CRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-25: 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				
¹⁷⁷ Lu)Lutetium-vipivotidtraxetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	1-6 ^a	7.400 MBq ^a	7.400 MBq – 44.400 MBq ^a
Abirateronacetat	siehe oben	365	1.000 mg	365.000 mg
Enzalutamid	siehe oben	365	160 mg	58.400 mg
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	365	10 mg	3.650 mg
Degarelix	siehe oben	12	80 mg	960,0 mg
Buserelin	siehe oben	4	9,45 mg	37,8 mg
Goserelin	siehe oben	4	10,8 mg	43,2 mg
Leuprorelin	siehe oben	4	11,25 mg	45,0 mg
Triptorelin	siehe oben	2	22,5 mg	45,0 mg
Best supportive care	siehe oben	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	365	1.000 mg	365.000 mg
Enzalutamid	siehe oben	365	160 mg	58.400 mg
Cabazitaxel	siehe oben	17,4	25 mg/m ²	887,5 mg
Olaparib	siehe oben	365	300 mg (2x täglich = 600 mg/Tag)	219.000 mg
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	365	10 mg	3.650 mg
Degarelix	siehe oben	12	80 mg	960,0 mg
Buserelin	siehe oben	4	9,45 mg	37,8 mg
Goserelin	siehe oben	4	10,8 mg	43,2 mg
Leuprorelin	siehe oben	4	11,25 mg	45,0 mg
Triptorelin	siehe oben	2	22,5 mg	45,0 mg
Best supportive care	siehe oben	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: bzgl. des tatsächlich zu erwartenden Verbrauchs siehe Angaben in Abschnitt 3.3.2.</p> <p>b: zur besseren Lesbarkeit erfolgt keine erneute Nennung der bereits in Kombination mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan verabreichten LHRH-Analoga.</p> <p>¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; m²: Quadratmeter; MBq: Megabecquerel; mg: Milligramm; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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 in Tabelle 3-25 für alle angegebenen Wirkstoffe basieren auf den jeweiligen Fachinformationen: ((¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan [1], Abirateronacetat [2], Enzalutamid [3], Cabazitaxel [4], Olaparib [5], Degarelix [6], Buserelin [7], Goserelin [8], Leuprorelin [9], Triptorelin [10]).

Gemäß Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan erfolgt die diesbezügliche Gabe alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen, es sei denn, eine Tumorprogression oder inakzeptable Toxizität tritt auf [1]. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist im Behandlungsalltag, basierend auf Daten der randomisierten Zulassungsstudie VISION, im Mittel von 4,5 (Standardabweichung 1,7) Zyklen (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan [18] auszugehen.

Der Verbrauch für Prednison oder Prednisolon entspricht der diesbezüglichen Vorgabe in den Fachinformationen von Abirateronacetat [2] und Cabazitaxel [4].

Cabazitaxel wird gemäß Fachinformation [4] dosiert in Abhängigkeit von der Körperoberfläche. Für die diesbezügliche Berechnung wurden die durchschnittlichen Körpermaße eines männlichen Erwachsenen gemäß letztem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [19] zugrunde gelegt (Körpergröße 1,79 m; Körpergewicht 85 kg). Nach der Formel von DuBois 1916 (Körperoberfläche = 0,007184 x Größe [cm]^{0,725} x Gewicht [kg]^{0,425}) [20] ergibt sich eine Körperoberfläche in Höhe von 2,04 m².

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

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-26: 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
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan	26.180,00 € ^a (22.000,00 € + 19 % Mehrwertsteuer)	
Abirateronacetat	949,77 € (ABIRATERON ratiopharm 500 mg Filmtabletten; 56 Stück)	903,46 € € [1,77 € ^b ; 44,54 € ^c]
Enzalutamid	3.193,29 € (XTANDI 40 mg Filmtabletten; 112 Stück)	3.191,52 € [1,77 € ^b ; 0,00 € ^c]
Cabazitaxel	1.149,16 € (CABAZITAXEL Zentiva 20mg/ml K.z.H.Inf.-L. 60mg/3ml; 1 Stück)	1.093,39 € [1,77 € ^b ; 54,00 € ^c]
Olaparib	4.945,66 € (LYNPARZA 150 mg Filmtabletten; 2x56 Stück)	4.664,73 € [1,77 € ^b ; 279,16 € ^c]
Prednison	21,19 € (Festbetrag)	18,34 € [1,77 € ^b ; 1,08 € ^c]
Prednisolon	17,78 € (Festbetrag)	15,13 € [1,77 € ^b ; 0,88 € ^c]
Degarelix	591,85 € (FIRMAGON 80 mg Plv.u.Lösungsm.z.Her.e.Inj.-Lsg; 3 Stück)	557,94 € [1,77 € ^b ; 591,85 € ^c]
Buserelin	1.028,11 € (PROFACT Depot 9,45 mg 3-Monatsimplant.i.e.F.-Spr.; 2 Stück)	970,04 € [1,77 € ^b ; 56,30 € ^c]
Goserelin	1.013,52 € (ZOLADEX 10,8 mg 3-Monats Depot Implant.i.e.F.-Spr.; 2 Stück)	956,26 € [1,77 € ^b ; 55,49 € ^c]
Leuprorelin	730,74 € (LEUPROLIN-ratiopharm 11,25 mg Fertigspr.m.Implant.; 2 Stück)	642,04 € [1,77 € ^b ; 86,93 € ^c]
Triptorelin	1.006,38 € (PAMORELIN LA 22,5 mg P.u.LM z.H.e.Depot-Inj.Susp.; 1 Stück)	949,52 € [1,77 € ^b ; 55,09 € ^c]
Best supportive care	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan existiert kein Apothekenabgabepreis, stattdessen wurde der Preis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer angegeben.</p> <p>b: Rabatt nach § 130 SGB V</p> <p>c: Rabatt nach § 130a SGB V</p> <p>Quelle: [21]</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Apothekenverkaufspreisen und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.10.2022) entnommen [21]. Für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotid-tetraxetan existiert kein Apothekenabgabepreis, stattdessen wurde der Preis der Klinikpackung zzgl. 19 % Mehrwertsteuer angegeben. Die Festbeträge wurden der diesbezüglichen Liste des GKV-Spitzenverbands, die vom BfArM veröffentlicht wird (Stand: 15.10.2022), entnommen [22]. Bei der Auswahl der Präparate wurde die jeweils wirtschaftlichste Alternative berücksichtigt. Parallel- und Re-Importe wurden nicht betrachtet.

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 3-27 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 3-27: 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				
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvivotid-tetraxetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	-	-	-
Abirateronacetat	siehe oben	-	-	-
Enzalutamid	siehe oben	-	-	-
Prednison	siehe oben	-	-	-
Prednisolon	siehe oben	-	-	-
Degarelix	siehe oben	-	-	-
Buserelin	siehe oben	-	-	-
Goserelin	siehe oben	-	-	-
Leuprorelin	siehe oben	-	-	-
Triptorelin	siehe oben	-	-	-
Best supportive care	siehe oben	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Abirateronacetat	siehe oben	-	-	-
Enzalutamid	siehe oben	-	-	-
Cabazitaxel	siehe oben	-	-	-
Olaparib	siehe oben	-	-	-
Prednison	siehe oben	-	-	-
Prednisolon	siehe oben	-	-	-
Degarelix	siehe oben	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Buserelin	siehe oben	-	-	-
Goserelin	siehe oben	-	-	-
Leuprorelin	siehe oben	-	-	-
Triptorelin	siehe oben	-	-	-
Best supportive care	siehe oben	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich

¹⁷⁷Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation [1] sollte die Identifikation von Patienten für die Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan mittels PSMA-Bildgebung erfolgen. Diese kann mit einer PSMA-PET/CT erfolgen (siehe hierzu Abschnitt 3.5).

Gemäß Spruchpraxis des G-BA werden ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie Kosten für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, nicht abgebildet [11, 17].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 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 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

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

Nicht zutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-29 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-28 (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 3-29: 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
-	-	-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Cabazitaxel [4] wird als Infusion verabreicht. Für die Herstellung dieser zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung fallen gemäß „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der AMPPreisV)“ („Hilfstaxe“) Kosten in Höhe von 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an [23].

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-30 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.

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

Tabelle 3-30: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
(¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetra xetan	Erwachsene Patienten mit progredientem PSMA-positivem, mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden	26.180,00 € - 157.080,00 €	-	0 €	26.180,00 € - 157.080,00 €
LHRH-Analogon	siehe oben	1.284,08 € - 2.231,76 €	0 €	0 €	1.284,08 € - 2.231,76 €
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon					
Abirateronacetat	siehe oben	11.777,25 €	0 €	0 €	11.777,25 €
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	55,22 € - 66,94 €	0 €	0 €	55,22 € - 66,94 €
LHRH-Analogon	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben
Enzalutamid + LHRH-Analogon					
Enzalutamid	siehe oben	41.603,74 €	0 €	0 €	41.603,74 €
LHRH-Analogon	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben	siehe oben
(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetra xetan + ADT +/- ARPI					
Summe					27.464,08 € - 200.915,50 €
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + LHRH-Analogon					
Abirateronacetat	siehe oben	11.777,25 €	0 €	0 €	11.777,25 €
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	55,22 € - 66,94 €	0 €	0 €	55,22 € - 66,94 €
LHRH-Analogon	siehe oben	1.284,08 € - 2.231,76 €	0 €	0 €	1.284,08 € - 2.231,76 €
Summe					13.116,55 € - 14.075,95 €
Enzalutamid + LHRH-Analogon					
Enzalutamid	siehe oben	41.603,74 €	0 €	0 €	41.603,74 €
LHRH-Analogon	siehe oben	1.284,08 € - 2.231,76 €	0 €	0 €	1.284,08 € - 2.231,76 €
Summe					42.887,82 € - 43.835,50 €
Cabazitaxel + Prednison oder Prednisolon					
Cabazitaxel	siehe oben	19.024,99 €	0 €	1.409,40 €	19.024,99 €
Prednison oder Prednisolon	siehe oben	55,22 € - 66,94 €	0 €	0 €	55,22 € - 66,94 €
Summe					20.489,61 € - 20.501,33 €
Olaparib + LHRH-Analogon					
Olaparib	siehe oben	60.808,09 €	0 €	0 €	60.808,09 €
LHRH-Analogon	siehe oben	1.284,08 € - 2.231,76 €	0 €	0 €	1.284,08 € - 2.231,76 €
Summe					62.092,17 € - 63.039,85 €
Best supportive care	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
¹⁷⁷ Lu: Lutetium-177; AR: Androgenrezeptor; ADT: Androgendeprivationstherapie; ARPI: Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen					

Eine Excel-Datei mit der Berechnung der Jahrestherapiekosten ist in Modul 5 hinterlegt [24].

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.

Kontraindikationen, Therapieabbrüche, Dauer der Therapie und Patientenpräferenzen

Gemäß Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan bestehen als Kontraindikationen die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile [1].

Daten zu Therapieabbrüchen können der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie VISION entnommen werden: Im (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan + BSC/BSoC-Arm brachen 3,0 % der Patienten beide Komponenten der Studientherapie und 16,8 % mindestens eine der beiden Komponenten der Studientherapie ab (siehe Modul 4).

Gemäß Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan erfolgt die diesbezügliche Gabe alle 6 Wochen (± 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen, es sei denn, eine Tumorprogression oder inakzeptable Toxizität tritt auf [1]. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist im Behandlungsalltag, basierend auf Daten der randomisierten Zulassungsstudie VISION, im Mittel von 4,5 (Standardabweichung 1,7) Zyklen (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [18] auszugehen.

Von den oben genannten Aspekten sind keine wesentlichen Einflüsse auf die Versorgungsanteile von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan zu erwarten. Dies begründet sich damit, dass Patienten mit Kontraindikationen von Beginn an nicht für die Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan in Betracht kommen bzw. Patienten mit Therapieabbruch bereits eine Behandlung erhielten.

Daten zu Patientenpräferenzen hinsichtlich einer Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan liegen derzeit nicht vor, sodass keine diesbezügliche Aussage zu den Versorgungsanteilen getroffen werden kann.

Versorgungssituation mit anderen Arzneimitteln

Bis zur Zulassung des vorliegend zu bewertenden Arzneimittels Pluvicto® [1] bestand für einzelne Patienten die Möglichkeit eines individuellen Heilversuchs mit Lutetium-177-PSMA-

Liganden aus patientenindividueller Eigenherstellung gemäß § 13 Absatz 2b AMG. Zur diesbezüglichen Therapie liegt allerdings bis dato keine höherwertige Evidenz wie für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan vor. Etwaige Auswirkungen auf die Versorgungsanteile von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan können aus dem bisherigen Vorgehen bezüglich Lutetium-177-PSMA-Liganden nicht valide abgeleitet werden.

Neben der Therapie mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan kommen im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet weitere Therapieoptionen in Betracht (siehe zVT unter Abschnitt 3.1.1). Basierend auf Daten aus der Versorgungsrealität (siehe Abschnitt 3.2.3.2) wurden für Patienten im Anwendungsgebiet (Patienten mit mCRPC, die sowohl ein ARPI als auch ein Taxan erhielten) folgende Anteile für eine zVT-konforme Folgetherapie ermittelt: 48,1 % ARPI, 34,5 % Taxan und 17,4 % BSC.

Diesbezügliche Veränderungen im Versorgungsalltag können wiederum Auswirkungen auf die potenziell für eine Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan infrage kommenden Patienten haben. Aufgrund der positiven Daten für (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan aus der randomisierten Studie VISION (siehe Modul 4) ist anzunehmen, dass viele Patienten diese Therapieoption mit einer erhöhten Chance auf ein erheblich verlängertes Überleben erhalten werden.

In der Gesamtsicht kann der erwartete Versorgungsanteil von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan aufgrund der oben genannten nicht quantifizierbaren Aspekte derzeit ebenso nicht abschließend quantifiziert werden.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Gemäß Fachinformation [1] darf (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan nur in dazu bestimmten klinischen Bereichen von Personen verabreicht werden, die zur Handhabung von radioaktiven Arzneimitteln berechtigt sind (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation), sowie nach Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt. Radioaktive Arzneimittel, einschließlich Pluvicto[®], müssen von bzw. unter der Kontrolle von medizinischen Fachpersonen verwendet werden, die durch eine spezielle Ausbildung und Erfahrung in der sicheren Anwendung und Handhabung von radioaktiven Arzneimitteln qualifiziert sind. Ihre Erfahrung und Ausbildung müssen von der staatlichen Behörde, die für die Erteilung von Genehmigungen für die Verwendung von radioaktiven Arzneimitteln zuständig ist, genehmigt worden sein.

Daher wird (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Deutschland ausschließlich stationär eingesetzt.

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.

Da der erwartete Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels derzeit nicht abschließend quantifiziert werden kann, können keine validen Angaben hinsichtlich sich ändernder Jahrestherapiekosten gemacht werden.

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.

Sämtliche in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 verwendeten Quellen wurden gezielt recherchiert.

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. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Fachinformation Pluvicto®. Stand: Dezember 2022; 2022.
2. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
3. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten. Stand: Mai 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation JEVTANA 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2022); 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
5. AstraZeneca AB. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten. Stand: September 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
6. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: März 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
7. APOGEPHA Arzneimittel GmbH. Fachinformation Profact® Depot 9,45 mg. Stand: März 2020; 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
8. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 10,8 mg. Stand: März 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
9. ratiopharm GmbH. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. Stand: Mai 2022, Version 4; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
10. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 22,5 mg. Stand: November 2021; 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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). Vom 3. Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
12. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten. Stand: Februar 2022; 2022. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.

13. Dermapharm AG. Fachinformation Dermosolon® Tabletten. Stand: April 2021; 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, aufgerufen am 11.11.2022.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab). Vom 20. Mai 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7546/2021-05-20_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-603_TrG.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Überschreitung 50 Mio. € Grenze, zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor bei Patienten ab 12 Jahren (heterozygot bzgl. F508del- und MF-Mutation)). Vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7316/2021-02-18_AM-RL-XII_Ivacaftor-Tezacaftor-Elexacaftor_D-584_TrG.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Entrectinib (solide Tumore; Histologieunabhängig). Vom 18. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7324/2021-02-18_AM-RL-XII_Entrectinib_D-559_TrG.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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: Adenokarzinom des Pankreas, BRCA1/2-Mutationen, Erhaltungstherapie). Vom 3. Juni 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7573/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-581_TrG.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
18. Advanced Accelerator Applications. Clinical Study Report. VISION: An international, prospective, open-label, multicenter, randomized phase 3 study of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC); 2021.
19. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. 2017; 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 07.10.2022.

20. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
21. Lauer-Fischer GmbH. Lauer-Taxe Online 4.0. Stand: 15.10.2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, aufgerufen am 24.10.2022.
22. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGBV sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 15.10.2022. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Zulassung/amInformationen/Festbetrage/2022/festbetrage-20221015.pdf?__blob=publicationFile, aufgerufen am 24.10.2022.
23. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand 15. Februar 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20210215_Anlage_3_16.Ergaenzungsvereinbarung_Hilfstaxe.pdf, aufgerufen am 07.10.2022.
24. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Excel-Datei zur Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2022.

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.

Aus der Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan [1] ergeben sich folgende Anforderungen für eine qualitätsgesicherte Anwendung:

Fachinformation Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wichtige Sicherheitshinweise

Pluvicto darf nur in dazu bestimmten klinischen Bereichen von Personen verabreicht werden, die zur Handhabung von radioaktiven Arzneimitteln berechtigt sind (siehe Abschnitt 6.6), sowie nach Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt.

Radioaktive Arzneimittel, einschließlich Pluvicto, müssen von bzw. unter der Kontrolle von medizinischen Fachpersonen verwendet werden, die durch eine spezielle Ausbildung und Erfahrung in der sicheren Anwendung und Handhabung von radioaktiven Arzneimitteln qualifiziert sind. Ihre Erfahrung und Ausbildung müssen von der staatlichen Behörde, die für die Erteilung von Genehmigungen für die Verwendung von radioaktiven Arzneimitteln zuständig ist, genehmigt worden sein.

Identifikation von Patienten

Die Identifikation von Patienten für die Behandlung sollte mittels PSMA-Bildgebung erfolgen.

Dosierung

Das empfohlene Behandlungsschema von Pluvicto beträgt 7 400 MBq intravenös alle 6 Wochen (\pm 1 Woche) bis zu einer Gesamtzahl von maximal 6 Dosen, es sei denn, eine Tumorprogression oder inakzeptable Toxizität tritt auf.

Die medikamentöse Kastration mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon-(GnRH-)Analogon sollte während der Behandlung bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, aufrechterhalten werden.

Behandlungsüberwachung

Vor und während der Behandlung mit Pluvicto müssen Labortests durchgeführt werden. Die Dosierung muss möglicherweise auf Grundlage der Testergebnisse verändert werden (siehe Tabelle 1).

- Hämatologie (Hämoglobin, Leukozytenzahl, absolute Neutrophilenzahl, Thrombozytenzahl)
- Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, berechnete Kreatinin-Clearance [CLcr])
- Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Serumalbumin, Gesamtbilirubin)

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen für Pluvicto aufgrund von Nebenwirkungen sind Tabelle 1 zu entnehmen. Das Management von schweren oder nicht-tolerierbaren Nebenwirkungen kann eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung (Verlängerung des Dosierungsintervalls um 4 Wochen von 6 Wochen auf 10 Wochen), eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung mit Pluvicto erforderlich machen. Wenn eine Therapieverzögerung aufgrund einer Nebenwirkung > 4 Wochen andauert, muss die Behandlung mit Pluvicto abgebrochen werden. Die Dosis von Pluvicto kann einmalig um 20 % vermindert werden; die Dosis sollte nicht wieder erhöht werden. Sollten bei einem Patienten weitere Nebenwirkungen auftreten, die eine zusätzliche Dosisreduktion erfordern würden, muss die Behandlung mit Pluvicto abgebrochen werden.

Tabelle 1 Empfohlene Dosisanpassungen für Pluvicto aufgrund von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung
Mundtrockenheit	Grad 3	Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
Gastrointestinale Toxizität	Grad \geq 3 (kein Ansprechen auf medizinische Intervention)	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 2 oder Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie, Panzytopenie	Grad 2	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Management nach Erfordernis. Die Anwendung von Wachstumsfaktoren ist zulässig, sollte aber beendet werden, sobald Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Eine Kontrolle des Spiegels blutbildender Komponenten (Eisen, Vitamin B12 und Folsäure) sowie eine Supplementierung werden empfohlen. Transfusionen können nach klinischer Indikation verabreicht werden.
	Grad \geq 3	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
Nephrotoxizität	Definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter Anstieg des Serumkreatinins (Grad \geq 2) • Bestätigte CLcr < 50 ml/min; berechnet anhand Cockcroft-Gault-Formel mit aktuellem Körpergewicht 	Pluvicto aussetzen, bis Besserung eintritt.
	Definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter Anstieg des Serumkreatinins um \geq 40 % gegenüber dem Ausgangswert <u>und</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte Abnahme der CLcr um > 40 % gegenüber dem Ausgangswert; berechnet anhand Cockcroft-Gault-Formel mit aktuellem Körpergewicht 	Pluvicto aussetzen, bis Besserung oder Rückkehr zum Ausgangszustand erreicht ist. Pluvicto-Dosis um 20 % reduzieren.
	Wiederkehrende Nephrotoxizität (Grad \geq 3)	Pluvicto dauerhaft absetzen.

Nebenwirkung	Schweregrad^a	Dosisanpassung
Rückenmarkskompression	Alle Grade	Pluvicto aussetzen, bis die Kompression adäquat behandelt wurde und sich etwaige neurologische Folgeerscheinungen sowie der ECOG-Patientenstatus stabilisiert haben.
Fraktur von tragenden Knochen	Alle Grade	Pluvicto aussetzen, bis die Fraktur adäquat stabilisiert/behandelt wurde und sich der ECOG-Patientenstatus stabilisiert hat.
Fatigue	Grad ≥ 3	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 2 oder Ausgangszustand erreicht ist.
Elektrolyt- oder metabolische Abnormitäten	Grad ≥ 2	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist.
Nicht-hämatologische Toxizität (klinisch signifikant, nicht anderweitig genannt)	Grad ≥ 2	Pluvicto aussetzen, bis Besserung auf Grad 1 oder Ausgangszustand erreicht ist.
AST- oder ALT-Anstieg	AST- oder ALT-Anstieg auf mehr als das 5-Fache der ULN ohne Vorliegen von Lebermetastasen	Pluvicto dauerhaft absetzen.
Abkürzungen: CLcr, Kreatinin-Clearance; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; AST, Aspartat-Aminotransferase; ALT, Alanin-Aminotransferase; ULN, upper limit of normal (<i>oberer Normwert</i>). Einstufung gemäß neuester Version der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). ^a Die gleichen Grenzwerte gelten auch für die Ausgangswerte zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Pluvicto.		

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit einem CLcr-Ausgangswert ≥ 50 ml/min nach Cockcroft-Gault-Formel wird keine Dosisanpassung empfohlen. Eine Behandlung mit Pluvicto wird bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung mit einem CLcr-Ausgangswert < 50 ml/min oder terminaler Nierenerkrankung nicht empfohlen, da das pharmakokinetische Profil und die Sicherheit von Pluvicto bei diesen Patienten nicht untersucht wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen. Pluvicto wurde bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet des PSMA-exprimierenden Prostatakarzinoms keinen relevanten Nutzen von Pluvicto bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Pluvicto ist eine gebrauchsfertige Injektions-/Infusionslösung und nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Hinweise zur Verabreichung

Die empfohlene Dosis von Pluvicto kann intravenös als Injektion mit einer Einwegspritze mit Abschirmung (mit oder ohne Spritzenpumpe), als Infusion nach der Schwerkraftmethode (mit oder ohne Infusionspumpe) oder als Infusion aus der Durchstechflasche (mit einer peristaltischen Infusionspumpe) verabreicht werden.

Für die Verabreichung einer reduzierten Dosis von Pluvicto sollte die Spritzenmethode (mit oder ohne Spritzenpumpe) oder die Methode aus der Durchstechflasche (mit einer peristaltischen Infusionspumpe) gewählt werden. Die Schwerkraftmethode wird für die Verabreichung einer reduzierten Dosis von Pluvicto nicht empfohlen, da sie zur Abgabe eines falschen Volumens von Pluvicto führen kann, wenn die Dosis vor der Verabreichung nicht angepasst wird.

Vor der Verabreichung ist der ausschließlich für die Verabreichung von Pluvicto verwendete Venenkatheter mit ≥ 10 ml einer sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) zu spülen, um die Durchgängigkeit sicherzustellen und das Risiko eines Paravasats zu minimieren. Paravasate sollten entsprechend den Richtlinien der Einrichtung behandelt werden. Die Patienten sollten angehalten werden, vor und nach der Verabreichung von Pluvicto reichlich zu trinken und häufig zu urinieren (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Methode der Zubereitung und zu intravenösen Verabreichungsmethoden, siehe Abschnitt 12.

Hinweise zur Vorbereitung des Patienten, siehe Abschnitt 4.4.

Fachinformation Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen

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

Fachinformation Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Für jeden Patienten muss die Strahlenexposition durch den voraussichtlichen Nutzen gerechtfertigt sein. Es sollte in jedem Fall die geringstmögliche Aktivität verabreicht werden, mit der sich die gewünschte therapeutische Wirkung erzielen lässt.

Mit der Strahlenexposition verbundene Risiken

Pluvicto trägt zur langfristigen kumulativen Gesamtstrahlenbelastung eines Patienten bei. Eine langfristige kumulative Strahlenbelastung ist mit einem erhöhten Krebsrisiko assoziiert.

Die Strahlenbelastung der Patienten, des medizinischen Personals und der Haushaltsmitglieder sollte während und nach der Behandlung mit Pluvicto so gering wie möglich gehalten werden, und zwar in Übereinstimmung mit der Strahlenschutzpraxis der Einrichtung, den Verfahren für das Patientenmanagement und den Anweisungen für den nachfolgenden Strahlenschutz im häuslichen Umfeld des Patienten.

Vorbereitung des Patienten

Die Patienten sollten aufgefordert werden, verstärkt Flüssigkeit zu sich zu nehmen und so oft wie möglich die Blase zu entleeren, um die Strahlenbelastung der Blase - insbesondere nach hohen Aktivitäten - zu verringern, z. B. bei einer Radionuklidtherapie.

Nach der Anwendung

Bevor der Patient entlassen wird, sollte der Facharzt für Nuklearmedizin oder das nuklearmedizinische Fachpersonal dem Patienten die erforderlichen Strahlenschutzvorkehrungen erläutern, um die Strahlenbelastung für andere auf ein Minimum zu begrenzen.

Die folgenden generellen Empfehlungen für Patienten können nach jeder Verabreichung von Pluvicto zusammen mit nationalen, lokalen und institutionellen Prozessen und Vorschriften berücksichtigt werden.

- Engen Kontakt (weniger als 1 Meter) mit anderen Mitgliedern ihres Haushalts für die Dauer von 2 Tagen bzw. mit Kindern und schwangeren Frauen für die Dauer von 7 Tagen begrenzen.
- 7 Tage lang auf sexuelle Aktivitäten verzichten.
- 3 Tage lang getrennt von anderen Mitgliedern ihres Haushalts, 7 Tage lang getrennt von Kindern und 15 Tage lang getrennt von schwangeren Frauen in einem anderen Schlafzimmer schlafen.

Myelosuppression

In der VISION-Studie trat Myelosuppression, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, häufiger auf bei Patienten, die Pluvicto plus bestmögliche Standardversorgung (BSoC; *best standard of care*) erhielten, als bei Patienten unter alleiniger BSoC (siehe Abschnitt 4.8).

Vor und während der Behandlung mit Pluvicto sollten hämatologische Laboruntersuchungen durchgeführt werden, einschließlich Hämoglobin, Leukozytenzahl, absolute Neutrophilenzahl und Thrombozytenzahl. Abhängig von der Schwere der Myelosuppression sollte Pluvicto entweder ausgesetzt, in der Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden, und die Patienten sollten nach Bedarf klinisch betreut werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nephrotoxizität

In der VISION-Studie trat Nephrotoxizität bei Patienten, die Pluvicto plus bestmögliche Standardversorgung (BSoC) erhielten, häufiger auf als bei Patienten unter alleiniger BSoC (siehe Abschnitt 4.8).

Vor und nach der Verabreichung von Pluvicto sollten die Patienten aufgefordert werden, verstärkt Flüssigkeit zu sich zu nehmen und so oft wie möglich die Blase zu entleeren, insbesondere nach hohen Aktivitäten, z. B. bei einer Radionuklidtherapie. Labortests der Nierenfunktion, darunter Serumkreatinin und berechnete CL_{Cr}, sollten vor und während der Behandlung mit Pluvicto durchgeführt werden. Abhängig von der Schwere der Nephrotoxizität sollte Pluvicto entweder ausgesetzt, in der Dosis reduziert oder dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nieren-/Leberfunktionsstörung

Bei diesen Patienten ist eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erforderlich, da sie einer höheren Strahlenexposition ausgesetzt sein könnten.

Die Exposition (AUC) gegenüber (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat steigt voraussichtlich mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung an (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann das Toxizitätsrisiko höher sein. Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung sollten engmaschig im Hinblick auf Nierenfunktion und Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Eine Behandlung mit Pluvicto wird bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Nierenfunktionsstörung mit einem CL_{Cr}-Ausgangswert < 50 ml/min oder terminaler Nierenerkrankung nicht empfohlen.

Fertilität

Die Strahlung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat könnte potenziell toxische Wirkungen auf männliche Gonaden und die Spermatogenese besitzen. Die empfohlene kumulative Dosis von 44 400 MBq Pluvicto führt in den Hoden zu einer absorbierten Strahlendosis in einem Bereich, in dem eine Unfruchtbarkeit induziert werden könnte. Wenn Patienten nach der

Behandlung Kinder haben möchten, ist eine genetische Beratung zu empfehlen. Über die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Spermien kann mit männlichen Patienten vor der Behandlung als Option gesprochen werden (siehe Abschnitt 4.6).

Kontrazeption bei Männern

Männlichen Patienten wird geraten, während der Behandlung mit Pluvicto und für die Dauer von 14 Wochen nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und beim Geschlechtsverkehr Kondome zu verwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Spezielle Warnhinweise

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 3,9 mmol (88,75 mg) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 4,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Vorsichtsmaßnahmen hinsichtlich der Risiken für die Umwelt, siehe Abschnitt 6.6.

Fachinformation Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Fachinformation Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern

Aufgrund der mit der Strahlung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat assoziierten potenziellen Wirkungen auf die Spermatogenese wird männlichen Patienten geraten, während der Behandlung mit Pluvicto und für die Dauer von 14 Wochen nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen und beim Geschlechtsverkehr Kondome zu verwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Pluvicto ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraacetat wurden keine tierexperimentellen Studien durchgeführt, um seine Wirkung auf die weibliche Reproduktion und die embryofetale Entwicklung zu beurteilen. Allerdings können alle radioaktiven Arzneimittel, so auch Pluvicto, potenziell eine Schädigung des Fötus verursachen, wenn sie bei Schwangeren angewendet werden.

Stillzeit

Pluvicto ist nicht für die Anwendung bei Frauen angezeigt. Zum Übergang von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in die menschliche Muttermilch, seinen Wirkungen auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling oder auf die Milchbildung liegen keine Daten vor.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Wirkungen von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan auf die Fertilität durchgeführt. Die Strahlung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan könnte potenziell toxische Wirkungen auf männliche Gonaden und die Spermatogenese besitzen. Die empfohlene kumulative Dosis von 44 400 MBq Pluvicto führt in den Hoden zu einer absorbierten Strahlendosis in einem Bereich, in dem eine Unfruchtbarkeit induziert werden könnte. Wenn Patienten nach der Behandlung Kinder haben möchten, ist eine genetische Beratung zu empfehlen. Über die Möglichkeit einer Kryokonservierung von Spermien kann mit männlichen Patienten vor der Behandlung als Option gesprochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Pluvicto kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

[...]

Fachinformation Abschnitt 4.9 Überdosierung

Falls im Rahmen der Anwendung von Pluvicto eine zu hohe Strahlendosis verabreicht wurde, sollte die vom Patienten aufgenommene Dosis nach Möglichkeit reduziert werden, indem die Ausscheidung des Radionuklids aus dem Körper durch häufiges Wasserlassen oder durch forcierte Diurese und häufige Blasenentleerung erhöht wird. Es kann hilfreich sein, die verabreichte wirksame Dosis abzuschätzen.

[...]

Fachinformation Abschnitt 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**Fachinformation Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Essigsäure 99 %

Natriumacetat

Gentisinsäure

Natriumascorbat

Pentetsäure

Wasser für Injektionszwecke

Fachinformation Abschnitt 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 und 12 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Fachinformation Abschnitt 6.3 Dauer der Haltbarkeit

120 Stunden (5 Tage) ab dem Tag und Zeitpunkt der Kalibrierung.

Fachinformation Abschnitt 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um vor ionisierender Strahlung zu schützen (Bleiabschirmung).

Die Lagerung von radioaktiven Arzneimitteln muss in Übereinstimmung mit den nationalen Vorschriften für radioaktive Stoffe erfolgen.

Fachinformation Abschnitt 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare, farblose Durchstechflasche aus Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel.

Jede Durchstechflasche enthält ein Lösungsvolumen im Bereich von 7,5 ml bis 12,5 ml, entsprechend einer Radioaktivität von 7 400 MBq \pm 10 % am Tag und zum Zeitpunkt der Verabreichung.

Die Durchstechflasche ist zur Abschirmung von einem Bleibehältnis umschlossen.

Fachinformation Abschnitt 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Warnhinweise

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur von dazu berechtigten Personen in speziell dafür bestimmten klinischen Bereichen in Empfang genommen, gehandhabt und angewendet werden. Ihre Entgegennahme, Lagerung, Anwendung, ihr Transport und ihre Entsorgung unterliegen den Bestimmungen und/oder entsprechenden Genehmigungen der zuständigen Aufsichtsbehörden.

Radioaktive Arzneimittel dürfen nur unter Strahlenschutzvorkehrungen und unter Beachtung pharmazeutischer Qualitätsanforderungen zubereitet werden. Es sind geeignete aseptische Vorsichtsmaßnahmen zu treffen.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 12.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit des Bleibehältnisses oder der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf es nicht verwendet werden.

Die Anwendung ist so durchzuführen, dass das Risiko einer Kontamination des Arzneimittels und einer Strahlenexposition des Anwenders auf ein Minimum beschränkt wird. Eine ausreichende Abschirmung ist zwingend erforderlich.

Die Anwendung von radioaktiven Arzneimitteln stellt einen Risikofaktor für andere Personen aufgrund von externer Strahlung oder Kontamination durch Verschütten von Urin, Erbrochenem usw. dar. Daher müssen die den nationalen Strahlenschutzverordnungen entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Diese Zubereitung führt bei den meisten Patienten wahrscheinlich zu einer relativ hohen Strahlendosis. Die Anwendung von Pluvicto kann zu einem erheblichen Risiko für die Umwelt führen. Dies kann für den engen Familienumkreis der behandelten Person oder für die Öffentlichkeit bedeutsam sein, abhängig vom Niveau der verabreichten Aktivität. Bezüglich der von Patienten eliminierten Aktivität müssen in Übereinstimmung mit nationalen Vorschriften geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um jegliche Kontamination zu verhindern.

Lutetium-177 für Pluvicto kann aus zwei verschiedenen Quellen stabiler Isotope hergestellt werden (entweder Lutetium-176 oder Ytterbium-176). Lutetium-177 für Pluvicto, das aus dem stabilen Isotop Lutetium-176 hergestellt wird („geträgert“), erfordert aufgrund der Anwesenheit von langlebigem metastabilem Lutetium-177 (^{177m}Lu), das eine Halbwertszeit von 160,4 Tagen aufweist, besondere Aufmerksamkeit im Hinblick auf die Abfallentsorgung. Lutetium-177 für Pluvicto wird unter Verwendung von Ytterbium-176 hergestellt („nicht geträgert“), sofern auf dem Freigabezertifikat für die Produktcharge nicht anders angegeben. Der Anwender muss vor

der Verwendung von Pluvicto das zur Verfügung gestellte Freigabezertifikat für die Produktcharge einsehen, um eine angemessene Abfallentsorgung sicherzustellen.

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

[...]

Fachinformation Abschnitt 12. ANWEISUNGEN ZUR ZUBEREITUNG VON RADIOAKTIVEN ARZNEIMITTELN

Der Anwender muss vor der Anwendung das zur Verfügung gestellte Freigabezertifikat für die Produktcharge einsehen, um eine angemessene Abfallentsorgung sicherzustellen (siehe Abschnitt 6.6).

Entnahmen müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Durchstechflaschen dürfen vor dem Desinfizieren des Stopfens nicht geöffnet werden. Die Lösung ist mit einer Einzeldosis-Spritze mit geeigneter Schutzabschirmung und einer sterilen Einwegnadel oder mit einem zugelassenen automatischen Applikationssystem über den Stopfen zu entnehmen.

Hinweise zur Zubereitung

- Verwenden Sie bei der Handhabung und Verabreichung von Pluvicto aseptische Techniken und Abschirmungen gegen Strahlung; gegebenenfalls kann eine Zange verwendet werden, um die Strahlenbelastung so gering wie möglich zu halten.
- Prüfen Sie die Durchstechflasche vor der Verabreichung hinter einer Schutzabschirmung visuell auf Partikel und Verfärbungen. Sind Partikel und/oder Verfärbungen zu erkennen, werfen Sie die Durchstechflasche.
- Injizieren Sie die Pluvicto-Lösung nicht direkt in eine andere Lösung zur intravenösen Anwendung.
- Bestätigen Sie die an den Patienten abgegebene Menge an Radioaktivität vor und nach der Verabreichung von Pluvicto mit einem entsprechend kalibrierten Dosiskalibrator.

Intravenöse Verabreichungsmethoden

Hinweise zur Spritzenmethode (mit oder ohne Spritzenpumpe)

- Nach Desinfektion des Stopfens der Durchstechflasche ziehen Sie mit einer Einwegspritze, die mit einer Spritzenabschirmung und einer sterilen Einwegnadel versehen ist, ein entsprechendes Volumen der Pluvicto-Lösung mit der gewünschten Radioaktivität auf.
- Verabreichen Sie dem Patienten Pluvicto als langsamen intravenösen Bolus über ungefähr 1 bis 10 Minuten (entweder mit einer Spritzenpumpe oder manuell ohne Spritzenpumpe) über einen Venenkatheter, der mit steriler 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) vorgefüllt ist und ausschließlich für die Verabreichung von Pluvicto an den Patienten verwendet wird.
- Sobald die gewünschte Radioaktivität aus Pluvicto verabreicht wurde, nehmen Sie eine intravenöse Spülung mit ≥ 10 ml einer sterilen Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml, 0,9 %) über den Venenkatheter des Patienten vor.

Hinweise zur Schwerkraftmethode (mit oder ohne Infusionspumpe)

- Führen Sie eine 2,5 cm lange 20-Gauge-Nadel (kurze Nadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein und schließen Sie sie über einen Katheter an 500 ml sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) an (diese dient dem Transport der Pluvicto-Lösung während der Infusion). Stellen Sie sicher, dass die kurze Nadel die Pluvicto-Lösung in der Durchstechflasche nicht berührt, und schließen Sie die kurze Nadel nicht direkt an den Patienten an. Achten Sie darauf, dass die sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) vor Beginn der Pluvicto-Infusion nicht in die Durchstechflasche mit Pluvicto fließt, und injizieren Sie die Pluvicto-Lösung nicht direkt in die sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %).
- Führen Sie eine zweite Nadel mit 9 cm Länge und 18 Gauge (lange Nadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein und achten Sie darauf, dass die lange Nadel während der gesamten Infusion den Boden der Durchstechflasche mit Pluvicto berührt und dort fixiert ist. Schließen Sie die lange Nadel über einen Venenkatheter, der mit steriler 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) vorgefüllt ist und ausschließlich für die Infusion von Pluvicto bei diesem Patienten verwendet wird, an den Patienten an.
- Verwenden Sie eine Klemme oder eine Infusionspumpe, um den Fluss der sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) durch die kurze Nadel in die Durchstechflasche mit Pluvicto zu regulieren. Die sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) gelangt über die kurze Nadel in die Durchstechflasche. Dadurch wird die Pluvicto-Lösung innerhalb von ca. 30 Minuten über den an die lange Nadel angeschlossenen Venenkatheter aus der Durchstechflasche zum Patienten befördert.
- Achten Sie darauf, dass der Lösungsspiegel in der Durchstechflasche mit Pluvicto während der Infusion konstant bleibt.

- Trennen Sie die Durchstechflasche von der Leitung mit der langen Nadel und klemmen Sie die Natriumchloridleitung ab, sobald der Gehalt an Radioaktivität seit mindestens fünf Minuten stabil ist.
- Im Anschluss an die Infusion nehmen Sie eine intravenöse Spülung mit ≥ 10 ml einer sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) über den Venenkatheter des Patienten vor.

Hinweise zur Infusionsmethode aus der Durchstechflasche (mit einer peristaltischen Infusionspumpe)

- Führen Sie eine 2,5 cm lange 20-Gauge-Nadel (kurze Entlüftungsnadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein. Stellen Sie sicher, dass die kurze Nadel die Pluvicto-Lösung in der Durchstechflasche nicht berührt, und schließen Sie die kurze Nadel nicht direkt an den Patienten oder an die peristaltische Infusionspumpe an.
- Führen Sie eine zweite Nadel mit 9 cm Länge und 18 Gauge (lange Nadel) in die Durchstechflasche mit Pluvicto ein und achten Sie darauf, dass die lange Nadel während der gesamten Infusion den Boden der Durchstechflasche mit Pluvicto berührt und dort gesichert ist. Verbinden Sie die lange Nadel sowie eine sterile 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) über eine geeignete Leitung mit einem 3-Wege-Hahnventil.
- Verbinden Sie den Ausgang des 3-Wege-Hahnventils gemäß den Anweisungen des Herstellers mit der Leitung, die an der Eingangsseite der peristaltischen Infusionspumpe installiert ist.
- Füllen Sie die Leitung, indem Sie das 3-Wege-Hahnventil öffnen und die Pluvicto-Lösung durch die Leitung pumpen, bis sie den Ausgang des Ventils erreicht.
- Füllen Sie den Venenkatheter, der mit dem Patienten verbunden wird, indem Sie das 3-Wege-Hahnventil zur sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) öffnen und pumpen, bis diese am Ende der Katheterleitung austritt.
- Schließen Sie den vorgefüllten Venenkatheter an den Patienten an und stellen Sie das 3-Wege-Hahnventil so ein, dass die Pluvicto-Lösung mit der peristaltischen Infusionspumpe ausgerichtet ist.
- Infundieren Sie das der gewünschten Radioaktivität entsprechende Volumen der Pluvicto-Lösung mit einer Rate von ungefähr 25 ml/Stunde.
- Sobald die gewünschte Radioaktivität aus Pluvicto verabreicht wurde, stoppen Sie die peristaltische Infusionspumpe und stellen dann das 3-Wege-Hahnventil so ein, dass die peristaltische Infusionspumpe an der sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) ausgerichtet ist. Starten Sie die peristaltische Infusionspumpe neu und infundieren Sie eine intravenöse Spülung mit ≥ 10 ml einer sterilen 9 mg/ml Natriumchlorid-Injektionslösung (0,9 %) über den Venenkatheter des Patienten.

Qualitätskontrolle

Die Lösung muss vor der Anwendung visuell auf Schäden und Kontamination geprüft werden; nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verwendet werden. Die Sichtprüfung der Lösung ist zum Schutz vor Strahlung hinter einer Abschirmung durchzuführen. Die Durchstechflasche darf nicht geöffnet werden.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt während der Zubereitung dieses Arzneimittels die Unversehrtheit des Bleibehältnisses oder der Durchstechflasche beeinträchtigt ist, darf es nicht verwendet werden.

Der Gehalt an Radioaktivität in der Durchstechflasche muss vor der Verabreichung mit einem geeigneten Kalibriersystem für Radioaktivität gemessen werden, um sicherzustellen, dass die tatsächlich verabreichte Menge an Radioaktivität zum Verabreichungszeitpunkt mit der geplanten Menge übereinstimmt.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Aus dem EPAR bzw. der Produktinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [2] ergeben sich folgende Bedingungen 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.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Aus dem EPAR bzw. der Produktinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [2] ergeben sich folgende Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen von Pluvicto in jedem Mitgliedstaat muss sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) mit der zuständigen nationalen Behörde (NCA) über den Inhalt und das Format des Patientenleitfadens, einschließlich der Kommunikationsmedien, der Verteilungsmodalitäten sowie aller weiteren Aspekte des Programms, einigen.

Ziel des Patientenleitfadens ist es, das Risiko von unbeabsichtigter Strahlenexposition zu reduzieren.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Pluvicto vermarktet wird, Patienten Zugang zum Patientenleitfaden haben.

Der Patientenleitfaden für Pluvicto enthält die folgenden Kernelemente:

- Was Pluvicto ist und wie es wirkt
- Beschreibung des Umgangs mit folgenden Risiken:
 - Flüssigkeitszufuhr
 - Enger Kontakt

- Pflegende
- Sexuelle Aktivitäten und Kontrazeption
- Benutzung von Toiletten
- Duschen und Wäschepflege
- Abfallentsorgung

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Der EPAR lag zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vor. Im CHMP Assessment Report von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan [3] sind folgende Maßnahmen zur Risikominimierung angegeben:

Tabelle 3-31: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Myelosuppression	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 der Fachinformation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten unerwünschter Ereignisse und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Renale Toxizität	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.2, 4.4, 4.8 der Fachinformation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten unerwünschter Ereignisse und die Signalerkennung hinausgehen: Keine

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
		Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: PSMA-617-01 (VISION)
Intrakranielle Blutung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten unerwünschter Ereignisse und die Signalerkennung hinausgehen: Gezielte Follow-up Checkliste Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine
Unbeabsichtigte Strahlenexposition	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.2, 4.4, 4.9, 6.6 der Fachinformation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten unerwünschter Ereignisse und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Patientenleitfaden
Sekundäre Primärmalignitäten	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Keine	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten unerwünschter Ereignisse und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: PSMA-617-01 (VISION)
Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung: Abschnitte 4.2, 5.2 der Fachinformation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Berichten unerwünschter Ereignisse und die Signalerkennung hinausgehen: Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten: Keine

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

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.

Weitere Anforderungen bestehen nicht.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Alle in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegebenen Quellen wurden gezielt recherchiert. Es erfolgte keine systematische Literaturrecherche.

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. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Fachinformation Pluvicto®. Stand: Dezember 2022; 2022.
2. European Commission. Pluvicto: EPAR - Product Information: Anhang I, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; 2022. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157605/anx_157605_de.pdf, aufgerufen am 19.12.2022.

3. European Medicines Agency. CHMP assessment report. Pluvicto. International non-proprietary name: lutetium (^{177}Lu) vipivotide tetraxetan. Procedure No. EMEA/H/C/005483/0000; 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 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-32: 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	PSMA-Bildgebung	„Die Identifikation von Patienten für die Behandlung sollte mittels PSMA-Bildgebung erfolgen.“ (S. 3, „Identifikation von Patienten“)	ja
2	Behandlungsüberwachung	„Vor und während der Behandlung mit Pluvicto müssen Labortests durchgeführt werden. Die Dosierung muss möglicherweise auf Grundlage der Testergebnisse verändert werden (siehe Tabelle 1).“ <ul style="list-style-type: none"> • Hämatologie (Hämoglobin, Leukozytenzahl, absolute Neutrophilenzahl, Thrombozyten) • Nierenfunktion (Serum-Kreatinin, berechnete Kreatinin-Clearance [CLcr]) 	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)
		<ul style="list-style-type: none"> Leberfunktion (Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Serumalbumin, Gesamtbilirubin)“ (S. 3; „Behandlungsüberwachung“) 	
PSMA: Prostata-spezifisches Membranantigen			

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

1: PSMA-Bildgebung

Laut Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtraxetan sollte die Identifikation von Patienten für die Behandlung mittels PSMA-Bildgebung erfolgen [1]. Das diesbezügliche Mittel der Wahl ist die PSMA-PET/CT (Beschreibung siehe unten). Diese Leistung ist bisher nicht im aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

EBM-Version 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.

1: PSMA-Bildgebung

Gemäß Fachinformation von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan [1] sollte die Identifikation von Patienten für die Behandlung mittels PSMA-Bilddiagnostik erfolgen. Diese fällt somit nur 1-mal vor Beginn einer potenziellen Behandlung mit (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan an. Das diesbezügliche Mittel der Wahl ist die PSMA-PET/CT. PSMA-PET Tracer zeigen gegenüber konventionellen bildgebenden Verfahren (Ganzkörperszintigraphie, CT/MRT) Vorteile hinsichtlich Sensitivität und Spezifität [3, 4] und werden zunehmend bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingesetzt [5].

Bei der PET/CT unter Verwendung eines PSMA-Liganden handelt es sich um eine nicht-invasive diagnostische Methode, um Prostatakarzinome und deren Metastasen darzustellen. Das PSMA ist ein transmembranes Glykoprotein, welches in fast allen Adenokarzinomen der Prostata vermehrt exprimiert wird (siehe Modul 2). Der Expressionsgrad von PSMA ist variabel und damit auch die Sensitivität der PSMA-Liganden-PET/CT [6].

Mit der PSMA-Liganden-PET wird eine dreidimensionale Verteilung des verwendeten Liganden im Organismus dargestellt, mit der CT wird mittels Transmission die Akquisition von Volumendatensätzen ermöglicht (weitere Details zu PET/CT siehe [6]). Somit kann der Tumor mit hoher räumlicher Auflösung visualisiert werden.

Derzeit sind mehrere PSMA-Liganden für die Anwendung in der PET/CT verfügbar: ⁶⁸Ga-PSMA-11, ⁶⁸Ga-PSMA-I&T, ⁶⁸Ga-PSMA-617, ¹⁸F-DCFBC, ¹⁸F-DCFPyL, ¹⁸F-PSMA-1007, ¹⁸F-rhPSMA-7 und ¹⁸F-JK-PSMA-7 [6]. Die meisten der verwendeten PSMA-Liganden werden überwiegend über die Nieren (teilweise auch hepatobiliär) ausgeschieden und erschweren somit ggf. die Erkennung von Tumorherden, die an der Harnblase liegen. Die Harnblase sollte daher direkt vor der Akquisition entleert werden. Es wird empfohlen, den PSMA-Liganden ausreichend lange einwirken zu lassen und erst im Anschluss intensiv zu hydrieren. Die PSMA-Liganden werden als intravenöser Bolus verabreicht, eine anschließende Injektion mit Kochsalzlösung wird empfohlen [6]. Die optimale zu injizierende Aktivität für die verschiedenen PSMA-Liganden wird derzeit noch diskutiert.

Die Akquisition der Daten erfolgt in einem Zeitraum von ca. 1 bis 3 Stunden nach der Injektion.

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. Novartis Radiopharmaceuticals GmbH. Fachinformation Pluvicto®. Stand: Dezember 2022; 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4._Quartal_2022.pdf, aufgerufen am 05.11.2022.
3. Maffey-Steffan J, Scarpa L, Svirydenka A, Nilica B, Mair C, Buxbaum S et al. The 68Ga/177Lu-theragnostic concept in PSMA-targeting of metastatic castration-resistant prostate cancer: impact of post-therapeutic whole-body scintigraphy in the follow-up. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2020; 47(3):695–712.
4. Grubmüller B, Senn D, Kramer G, Baltzer P, D'Andrea D, Grubmüller KH et al. Response assessment using 68Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing 177Lu-PSMA radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2019; 46(5):1063–72.
5. Zschaeck S, Lohaus F, Beck M, Habl G, Kroeze S, Zamboglou C et al. PSMA-PET based radiotherapy: a review of initial experiences, survey on current practice and future perspectives. *Radiat Oncol* 2018; 13(1):90.
6. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie). PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Stand: 10/2019. Redaktionelle Überarbeitung: 2/2022. AWMF-Registernummer: 031-055; 2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/031-0551_S1_PSMA-Liganden-PET-CT-Diagnostik-Prostatakarzinoms_2022-04.pdf, aufgerufen am 09.11.2022.