

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darolutamid (Nubeqa®)

Bayer Vital GmbH

Modul 3 A

*Behandlung erwachsener Männer mit einem
metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom
(mHSPC)*

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

Stand: 24.03.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	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.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	29
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	34
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	77
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	84
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	85
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms	15
Tabelle 3-2: Übersicht zu Graduierungsgruppen auf Basis des Gleason-Systems	17
Tabelle 3-3: UICC-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms.....	18
Tabelle 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms ICD-10 C61 nach Altersgruppen für die Jahre 2010-2019 in Deutschland.....	25
Tabelle 3-5: Prävalenz und Überlebensraten des Prostatakarzinoms in Deutschland 2017-2018.....	25
Tabelle 3-6: Projektion epidemiologischer Kennzahlen des Prostatakarzinoms, Deutschland 2023-2027.....	26
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	28
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	57
Tabelle 3-17: Nebenwirkungen, die in der ARAMIS-Studie berichtet wurden ^a	72
Tabelle 3-18: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit mHSPC unter der Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel in der ARASENS-Studie berichtet wurden ^{a, b} ...	73
Tabelle 3-19: Übersicht der Sicherheitsprobleme	79
Tabelle 3-20: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	80
Tabelle 3-21: Tabellarische Darstellung wichtiger Risiken und fehlender Informationen sowie aller routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung	80
Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom (modifiziert nach [27])	19
---	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Mittlere Exposition (Area Under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRD	Bundesrepublik Deutschland
Cmax	Maximale Plasmakonzentration
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration-resistant Prostate Cancer)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA (Circulating Tumor DNA)
CYP	Cytochrome P450
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
EURD	European Union Reference Dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen in Deutschland (German Diagnosis Related Groups)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (Gonadotropin Releasing Hormon)
HR	Hazard Ratio
HRPC	Hormonresistentes Prostatakarzinom (Hormone-refractory Prostate Cancer)

Abkürzung	Bedeutung
HSPC	Hormonsensitives Prostatakarzinom (Hormone-sensitive Prostate Cancer)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th revision)
InEk	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MAH	Zulassungsinhaber (Marketing Authorisation Holder)
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
nmHSPC	Nicht-metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Nonmetastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)
NYHA	New York Heart Association
OATP	Organisches Anion-Transporterpolypeptid
PET	Positronenemissionstomographie
P-gp	P-Glykoprotein
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagementplan (Risk Management Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)

Abkürzung	Bedeutung
UICC	Union Internationale Contre le Cancer/Union for International Cancer Control
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregister-Daten
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.

Darolutamid (Nubeqa®) ist zugelassen:

- Zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.
- **Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie (ADT) [1].**

Für das diesem Modul zugrundeliegende Indikationsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom“ folgt Bayer Vital GmbH (im Folgenden BAYER genannt) der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) [2, 3]:

- Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand [nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Weltgesundheitsorganisation (WHO) 0-1])

oder

- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)

oder

- **konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand [nach ECOG/WHO 0-1]) – im Dossier dargestellt**

oder

- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid.

Unter einer konventionellen ADT wird die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der

Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 29. September 2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-223) [2].

Als Ergebnis der Beratung wurde die unter Abschnitt 3.1.1 aufgeführte ZVT für Darolutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC bestimmt.

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Relugolix hat der G-BA mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung (16. Januar 2023) eine Aktualisierung der ZVT für die Behandlung von Patienten mit mHSPC vorgenommen. Zu der im Beratungsgespräch zu Darolutamid genannten ZVT wurde die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid für mHSPC-Patienten, die für eine Kombinationsbehandlung infrage kommen, als gleichwertige Therapiealternative zur bestehenden ZVT ergänzt [3].

BAYER schließt sich den Ausführungen des G-BA an, mit denen die Bestimmung der ZVT begründet wurde und stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Darolutamid + ADT + Docetaxel ± Predniso(lo)n gegenüber der ZVT ADT + Docetaxel ± Predniso(lo)n dar.

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 zum Anwendungsgebiet basieren auf der aktuell gültigen Fachinformation von Darolutamid [1]. Die ZVT wurde aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs

entnommen [2] und durch die Informationen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Relugolix in der Indikation mHSPC ergänzt [3].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Februar 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung vom 10.11.2021) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-223 Darolutamid zur Behandlung des Prostatakarzinoms. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) - zVT. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/893/#zweckmaeige-vergleichstherapie>.
[Zugriff am: 13.02.2023]

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.

Ursachen und Pathogenese

Das Prostatakarzinom (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10 C61]) ist eine bösartige Neubildung der Prostata (Vorsteherdrüse) und die häufigste maligne Krebserkrankung bei Männern in Deutschland. Im Jahr 2018 wurden für das Prostatakarzinom 65.200 Neuerkrankungen berichtet, was einem Anteil von 24,6% an allen Krebserkrankungen entspricht. Mit 14.963 Todesfällen und einem Anteil von 12% an allen Krebssterbefällen ist das Prostatakarzinom in Deutschland die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern [1]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt über alle Stadien hinweg immerhin 89%, was vor allem auf die spezifischen Früherkennungsmaßnahmen zurückzuführen ist. Diese ist jedoch im metastasierten Stadium mit nur noch 57% stark reduziert [1].

Die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die Faktoren, die den Verlauf beeinflussen, sind nach wie vor wenig bekannt. Der größte Risikofaktor für das Prostatakarzinom ist das steigende Alter [1, 2]. Über 90% der Patienten mit einem Prostatakarzinom sind älter als 60 Jahre. Das Risiko eines 65-jährigen Mannes liegt bei etwa 5,6% in den nächsten zehn Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken [1]. Neben dem Alter stellen die Ernährung und Lebensweise sowie familiäre genetische Dispositionen weitere Risikofaktoren dar [2, 3]. Es wird zwar angenommen, dass Testosteron nicht die primäre Ursache der Entstehung des Prostatakarzinoms ist, jedoch begünstigt es die Krankheitsprogression und ist für den hormonabhängigen Charakter des Tumors verantwortlich [4].

Verlauf und Symptome

Das Prostatakarzinom kann in seinen Verlaufsformen sehr unterschiedlich sein. Manche bösartigen Veränderungen der Prostata wachsen so langsam oder schließlich überhaupt nicht mehr, dass sie zu Lebzeiten des Patienten keinerlei Beschwerden verursachen. Andere Tumore wachsen langsam, neigen jedoch dazu, sich mit der Zeit über ihre eigene begrenzende Kapsel hinaus entlang der Nervenfasern in Lymphbahnen und -knoten sowie in die Knochen auszubreiten. Darüber hinaus können auch Verläufe mit sehr aggressivem Wachstum und

rascher Ausbreitung des Tumors und Metastasierung beobachtet werden, die innerhalb weniger Jahre zum Tod des Patienten führen [5].

Da sich der Tumor zunächst entfernt von der Harnröhre befindet, bleibt er lange Zeit unbemerkt. Erst wenn dieser eine gewisse Größe erreicht hat und zur Einengung der Blase sowie Beschwerden beim Urinieren führt, wird das Prostatakarzinom mehrheitlich diagnostiziert [4, 6]. Die häufig auftretenden Symptome sind vermehrter Harndrang (Pollakisurie), schwacher Harnstrahl, schmerzhaftes Wasserlassen (Algurie), erschwerte Harnentleerung (Dysurie) und das Gefühl einer nicht vollständigen Entleerung der Blase [4]. Diese Symptome sind jedoch nicht nur charakteristisch für ein Prostatakarzinom, sondern treten auch bei einer gutartigen Vergrößerung der Prostata, der benignen Prostatahyperplasie, auf. Mit Fortschreiten der Erkrankung des Prostatakarzinoms kommen weitere Beschwerden hinzu wie Schmerzen in der Prostata, Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit, schmerzhaftes oder vermindertes Ejakulation, geringere Erektion oder Impotenz und Beschwerden beim Stuhlgang. Das Auftreten von Metastasen ist mit zusätzlichen Symptomen wie v. a. Knochenschmerzen verbunden, die die Lebensqualität der Patienten weiter einschränken können [5, 6]. Über 80 % der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom leiden unter schmerzhaften Knochenmetastasen in der Wirbelsäule, dem Becken sowie dem Brustkorb [2]. Des Weiteren können nicht-viszerale Metastasen im Weichteilgewebe oder in den Lymphknoten sowie viszerale Metastasen in inneren Organen wie Leber, Lunge, Nebenniere, Bauchfell oder Gehirn vorkommen. Im metastasierten Stadium ist eine Heilung nicht mehr möglich und der Patient wird in palliativer Therapieintention behandelt [2].

Stadieneinteilung und Risikoklassifikation

Die Beurteilung des Risikos eines individuellen Patienten mit einem Prostatakarzinom basiert auf der Stadieneinteilung des Tumors, der histologischen Gradeinteilung entsprechend dem Gleason-Score sowie der Höhe und dem Verlaufsmuster des prostataspezifisches Antigen (PSA)-Wertes.

Da die Verläufe sehr unterschiedlich sein können, ist das Ziel dieser Klassifizierungssysteme eine Vereinheitlichung bestimmter Patientengruppen hinsichtlich Prognose sowie eine Optimierung der Therapie. Derzeit werden vor allem drei unterschiedliche Klassifizierungssysteme verwendet: Die Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation von 2009, die Gleason-Klassifizierung sowie die Stadien-/Prognoseeinteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [7, 8].

Die TNM-Klassifikation beschreibt die Größe und Ausbreitung der Tumore und wird als Standardklassifikation beim Prostatakarzinom eingesetzt. Für die Klassifikation sind drei Kriterien maßgeblich, die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), die Beteiligung der Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M). Die Ziffern hinter den Buchstaben geben Hinweise auf die Ausdehnung des Tumors (T1-4), Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten (N0 und N1) und das Vorhandensein oder Fehlen von entfernten Metastasen (M0 und M1) [8]. Ein Überblick über das TNM-Klassifikationssystem findet sich in Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

Stadium	Beschreibung
T - Größe und Ausdehnung des Primärtumors	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
<i>T1a</i>	<i>Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes</i>
<i>T1b</i>	<i>Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5% des resezierten Gewebes</i>
<i>T1c</i>	<i>Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen eines erhöhten PSA-Werts)</i>
T2	Tumor begrenzt auf Prostata ^a
<i>T2a</i>	<i>Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger</i>
<i>T2b</i>	<i>Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens</i>
<i>T2c</i>	<i>Tumor in beiden Lappen</i>
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel ^b
<i>T3a</i>	<i>Extraprostatistische Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses</i>
<i>T3b</i>	<i>Tumor infiltriert Samenblase(n)</i>
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
N - Beteiligung regionärer Lymphknoten ^c	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

Stadium	Beschreibung
M – Fernmetastasen^d	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
<i>M1a</i>	<i>Nur nicht regionäre(r) Lymphknoten</i>
<i>M1b</i>	<i>Knochen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen</i>
<i>M1c</i>	<i>Viszerale Lokalisation(en) mit oder ohne Lymphknoten- oder Knochenmetastasen</i>
<p>a: Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert.</p> <p>b: Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.</p> <p>c: Eine Metastase, die nicht größer als 0,2 cm ist, kann mit pN1mi verschlüsselt werden.</p> <p>d: Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden (pM1c).</p> <p>PSA: Prostataspezifisches Antigen; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen</p> <p>Quelle: [8]</p>	

Der Gleason-Score ist ein weltweit etabliertes Gradierungssystem zur histologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms mit prognostischem Wert [9-11]. Für die Ermittlung des Gleason-Scores erfolgt die numerische Beurteilung des Entdifferenzierungsgrades von Zellmustern des Drüsengewebes, um zu verdeutlichen, inwieweit sich die Tumorzellen von gesunden Zellen unterscheiden. Die erste Zahl entspricht dem primären Differenzierungsgrad und ist das Muster, das im Tumor am häufigsten vorkommt. Die zweite Zahl gibt das zweithäufigste (sekundäre) Zellmuster oder das bösartigste Zellmuster wieder. Die Risikobeurteilung/das Grading anhand des Scores ergibt sich durch eine Gegenüberstellung der Einzelauswertungen und einer abschließenden Addition der ermittelten Werte (primäres Zellmuster + sekundäres Zellmuster oder bösartigstes Zellmuster). Die Skala reicht von 2 bis 10 und je höher die Summe, desto geringer ist der Differenzierungsgrad und desto größer die Abweichung vom gesunden Gewebe. Ab einem Wert von 6 wird ein Tumor als maligne eingestuft.

Für eine verbesserte Risikostratifizierung des Tumors (z. B. deutliche Unterscheidung 4+5 oder 5+4) wurde im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz von Uropathologen ein neues Graduierungssystem vorgeschlagen und diskutiert, das von der Mehrheit der Teilnehmer unterstützt wurde [7, 12]. Es basiert auf dem Gleason-System und unterscheidet fünf Graduierungsgruppen (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Übersicht zu Graduierungsgruppen auf Basis des Gleason-Systems

Graduierungsgruppe	Gleason-Score	Gleason-Muster	Beschreibung
1	6	3+3	Nur scharf begrenzte, gut ausgebildete Drüsen
2	7	3+4	Vorwiegend gut ausgebildete Drüsen mit kleinerem Anteil schlecht ausgebildeter/fusionierender/kribriformer Drüsen
3	7	4+3	Vorwiegend schlecht ausgebildete/fusionierende/kribriforme Drüsen mit kleinerem Anteil gut ausgebildeter Drüsen
4	8	4+4, 3+5, 5+3	Nur schlecht ausgebildete/fusionierende/kribriforme Drüsen oder vorwiegend gut ausgebildete Drüsen und geringerer Anteil fehlender Drüsen oder vorwiegend fehlende Drüsen und geringerer Anteil gut ausgebildeter Drüsen
5	9-10	4+5, 5+4, 5+5	Fehlende Drüsenausbildung (oder mit Nekrose) mit oder ohne schlecht ausgebildete/fusionierende/kribriforme Drüsen
Quellen: [7, 8]			

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem UICC-System fasst die TNM-Klassifizierung in verkürzter Form zusammen [8]. Dabei werden die Stadien T1-2 N0 M0 unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom gemeinsam erfasst. Die Stadien T3-4 N0 M0 umfassen das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom und die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet. Zusätzlich soll der UICC-Score durch die Berücksichtigung des Gleason-Scores und des PSA-Wertes die Identifizierung von Risikogruppen für ein Rezidiv bei Patienten mit bisher lokal abgegrenztem Prostatakarzinom ermöglichen [2]. Das UICC-System kombiniert die TNM-Klassifikation und den Gleason-Score unter Einbeziehung des PSA-Wertes. Ist der PSA-Wert erhöht, kann dies auf Gewebeveränderungen hindeuten. Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC ist Tabelle 3-3 zu entnehmen.

Tabelle 3-3: UICC-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

TNM-Klassifikation				PSA, ng/mL	Gleason-Score
Stadium	Primärtumor	Lymphknoten- status	Fern- metastasen		
I	T1a-c	N0	M0	<10	<6
	T2a	N0	M0	<10	<6
	T1-2a	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 und <20	≤6
	T2a	N0	M0	≥10 und <20	≤6
	T2b	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2c	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
IIB	T2c	N0	M0	Alle	Alle
	T1-2	N0	M0	≥20	Alle
	T1-2	N0	M0	Alle	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Alle	Alle
IV	T4	N0	M0	Alle	Alle
	Alle	N1	M0	Alle	Alle
	Alle	Alle	M1	Alle	Alle

PSA: Prostataspezifisches Antigen; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UICC: Union Internationale Contre le Cancer
Quelle:[8]

Definition und Einordnung des mHSPC

Beim Prostatakarzinom handelt es sich um einen Tumor, dessen Wachstum von Androgenen wie Testosteron abhängig ist. Diese können durch die Bindung an den Androgenrezeptor den Androgenrezeptor-Signalweg aktivieren und somit den dauerhaften Wachstumsimpuls der malignen Zellen unterhalten [13]. Aus diesem Grund wird als Therapiestandard für das Prostatakarzinom die hormonelle konventionelle ADT verwendet, die zu einer Senkung des Testosteronspiegels führt [13-17]. Die konventionelle ADT umfasst zum einem die operative Kastration (Orchiektomie), bei der die Hoden des Patienten entfernt werden. Zum anderen beinhaltet diese eine medikamentöse Kastration durch GnRH-Agonisten oder -Antagonisten [13-15]. Ist der Tumor durch eine konventionelle ADT therapierbar, spricht man von einem hormonsensitiven Prostatakarzinom (HSPC) oder auch kastrationssensitivem Prostatakarzinom

[18-22]. Sind keine Metastasen vorhanden, handelt es sich um ein nicht-metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (nmHSPC). Haben sich jedoch bereits Metastasen gebildet, liegt ein mHSPC vor [18]. Die Ursache für ein mHSPC kann ein Wiederauftreten nach anfänglicher lokaler Behandlung mit Operation oder Strahlentherapie sein (recurrent) oder die Metastasen liegen bereits bei Erstdiagnose vor, dann handelt es sich um eine de novo Erkrankung. [23]. De novo mHSPC sind i. d. R. durch eine schnelle Progression in das metastasierte kastrationsresistente Stadium gekennzeichnet. [24].

Im fortschreitenden Krankheitsverlauf kann der Tumor die Eigenschaft verlieren, auf eine ADT anzusprechen; er wächst dann trotz dieser Therapie weiter. Man spricht dann vom hormon- oder kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HRPC/CRPC) [25, 26]. Vom mHSPC schreitet die Erkrankung demnach in das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) fort. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass bereits das nicht-metastasierte Prostatakarzinom (nmCRPC) in das kastrationsresistente Stadium übergeht [27].

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom. Bei dem hier zugrundeliegenden Anwendungsgebiet werden lediglich Patienten mit einem mHSPC betrachtet.

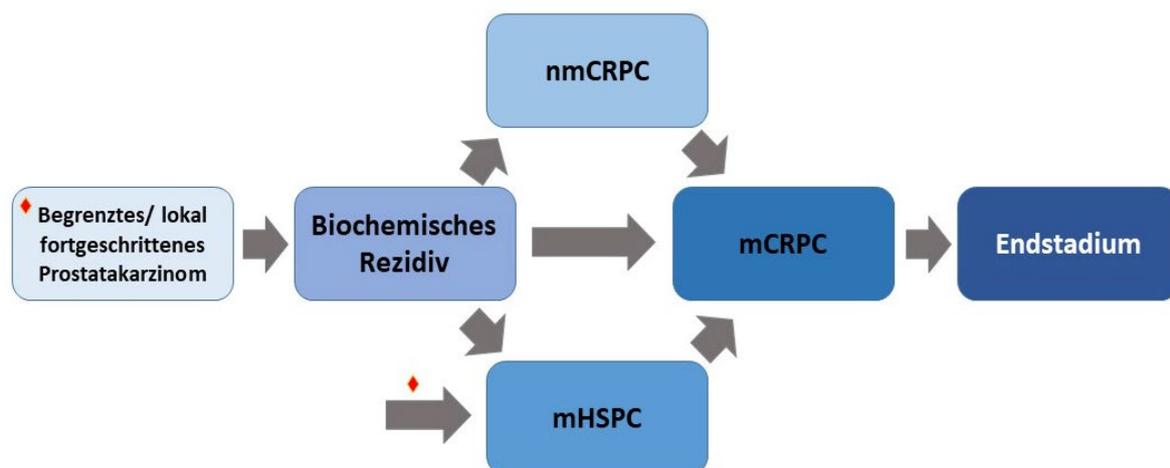


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom (modifiziert nach [27])

Raute (rot): Erstmalige Diagnosestellung; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Darolutamid (Nubeqa®) in Kombination mit Docetaxel und ADT umfasst erwachsene Männer mit mHSPC. Diese Patienten können nicht mehr kurativ behandelt werden und eine Heilung ist nicht mehr möglich. Folglich besteht im Therapiestadium des mHSPC ein sehr hoher Bedarf an einem Behandlungsansatz, der das Überleben der Patienten über die derzeitigen Behandlungsstandards hinaus verlängert, das Fortschreiten der Krankheit verzögert und die

Lebensqualität durch Linderung der bestehenden Symptome erhält ohne zusätzlich die Verträglichkeit klinisch relevant zu beeinträchtigen.

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.

Wichtigstes Therapieziel: Verlängerung des Gesamtüberlebens

Im Stadium des mHSPC ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens das wichtigste Therapieziel für den Patienten.

Beim mHSPC handelt es sich um eine unheilbare Erkrankung. Die Prognose verschlechtert sich mit Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium, so dass die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei nur noch 57% liegt [1]. Das Auftreten von Fernmetastasen stellt für Patienten mit Prostatakarzinom einen entscheidenden Einschnitt dar, da ab diesem Stadium keine Heilung mehr möglich ist. Beim mHSPC handelt es sich demnach um eine palliative Therapiesituation [2]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens hat daher für die Patienten eine sehr hohe Relevanz [19, 28-32]. Auch die AM-NutzenV weist in § 5 Abs. 7 darauf hin, dass eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von großer Bedeutung für die Patienten ist [33]. Zu den wichtigsten Zielen einer palliativen Therapie gehört die Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden mit dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [2]. Ein weiteres Ziel ist die Verzögerung der Krankheitsprogression zur Kastrationsresistenz, da das kastrationsresistente Stadium mit einer schlechteren Prognose, der Verminderung von Lebensqualität, einer hohen Mortalitätsrate sowie Morbiditäts-bezogenen Komplikationen einhergeht [34]. Im Stadium des mHSPC leiden die Patienten nicht nur unter den Symptomen des Prostatakarzinoms und/oder den Folgen der primären Therapie (radikale Prostatektomie, Strahlentherapie), sondern auch unter den durch Metastasen verursachten Symptomen, die zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen können [2].

Die therapeutische Herausforderung in der vorliegenden Indikation besteht darin, die Ausbreitung der Metastasen zu verhindern und die Krankheitsprogression in das kastrationsresistente Stadium zu verzögern und somit das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern. Weiterhin gilt es Nebenwirkungen und Schmerzen zu vermeiden sowie den aus Sicht der Patienten so wichtigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sicherzustellen. Ohne geeignete Therapie besteht das Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte kastrationsresistente Stadium, das mit geringen Überlebenszeiten assoziiert ist [35].

Behandlungsmöglichkeiten des mHSPC

Wie auch in den anderen Stadien des Prostatakarzinoms, besteht die primäre Form der Therapie für das mHSPC darin, den Prostatakrebszellen die durch Androgene vermittelten Wachstums- und Überlebenssignale zu entziehen. Dies erfolgt durch eine ADT mit dem Ziel, den Testosteronspiegel auf das Kastrationsniveau (<50 ng/dL) zu senken, wodurch die Krankheitsprogression und das Testosteron-abhängige Wachstum des Prostatakarzinoms verlangsamt werden [25]. Unter einer konventionellen ADT wird die operative Kastration durch Orchiektomie oder die medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit GnRH-Agonisten (Buserelin, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix) verstanden [36-38]. Darüber hinaus können unter bestimmten Voraussetzungen nicht-steroidale Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid) für die Therapie des mHSPC angewendet werden [2, 23].

Trotz anfänglichen Ansprechens der mHSPC-Patienten auf die ADT, entwickelt sich bei den meisten Patienten innerhalb von wenigen Jahren nach Erstdiagnose ein mCRPC [25, 26]. Deshalb werden laut S3-Leitlinie und European Association of Urology (EAU)-Leitlinie beim mHSPC eine konventionelle ADT in Kombination mit dem Zytostatikum Docetaxel oder mit Androgenrezeptor-Signalweg-gerichteten Medikamenten (Enzalutamid, Apalutamid, Abirateron) empfohlen [2, 39], da diese einen Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen Behandlung mit ADT zeigen konnten. Die klinischen Rationale für diese Empfehlungen werden nachfolgend zusammengefasst:

Docetaxel + ADT ist ein von den aktuellen deutschen und internationalen Leitlinien empfohlener Therapiestandard für mHSPC-Patienten in gutem Allgemeinzustand [2, 23, 39]. Bei Patienten mit einem mHSPC zeigte sich durch den Einsatz von Docetaxel + ADT in den beiden randomisierten kontrollierten Studien (RCT) STAMPEDE und CHAARTED eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (STAMPEDE: Hazard Ratio [HR] 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,78 [0,66; 0,93] und CHAARTED: HR [95%-KI]: 0,72 [0,59; 0,89]) im Vergleich zu ADT allein [40, 41].

Alternativ empfehlen die S3- und die EAU-Leitlinie Patienten in gutem Allgemeinzustand mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC zusätzlich zur ADT eine Hormontherapie mit Abirateron [2, 39]. Die Therapie aus Abirateron + ADT wurde im Rahmen der STAMPEDE- und LATITUDE-Studien untersucht. In die STAMPEDE-Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS 0-1) eingeschlossen, wohingegen in der LATITUDE-Studie Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC bis zum ECOG-PS 2 eingeschlossen wurden [19]. Die STAMPEDE-Studie konnte für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95%-KI]: 0,63 [0,52; 0,76]) gegenüber ADT zeigen [42]. Auch im Rahmen der LATITUDE-Studie konnte ein Überlebensvorteil (HR [95%-KI]: 0,62 [0,51; 0,76]) für Abirateron + ADT gegenüber ADT gezeigt werden [19].

Als weitere Option wird Apalutamid bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit mHSPC zusätzlich zur ADT von der S3- und EAU-Leitlinie empfohlen [2, 39]. Im Rahmen der TITAN-Studie wurde der Einsatz von Apalutamid + ADT bei mHSPC-Patienten untersucht und ein

signifikanter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens gegenüber ADT festgestellt (HR [95%-KI]: 0,67 [0,51; 0,89]) [32].

Ebenfalls wird in der S3- und EAU-Leitlinie zusätzlich zur ADT eine Hormontherapie mit Enzalutamid empfohlen [2, 39]. Die Kombination aus Enzalutamid + ADT ± Docetaxel verglichen mit ADT bei mHSPC-Patienten wurde in der ENZAMET-Studie untersucht [43]. Auch in dieser Studie konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination gezeigt werden (HR [95%-KI]: 0,67 [0,52; 0,86]).

Die S3-Leitlinie empfiehlt den Ärzten bei der Patientenaufklärung über mögliche Therapieoptionen insbesondere auf den palliativen Charakter der Therapie, den Einfluss auf die Lebensqualität und die unerwünschten Wirkungen einzugehen, um diese gemeinsam mit dem Patienten abzuwägen [2]. Sowohl Docetaxel als auch Abirateron, Apalutamid und Enzalutamid sind aufgrund ihrer Struktur und ihres Wirkmechanismus mit einem spezifischen Nebenwirkungsprofil assoziiert, das bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden muss [44-46]. Abirateron ist zudem ausschließlich für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC zugelassen und muss zusammen mit Prednison oder Prednisolon verabreicht werden. Gemäß der Fachinformation ist unter einer Abirateron-Therapie bei allen behandelten Patienten ein aufwändiges Monitoring notwendig, bei dem der Serum-Transaminase-Wert zunächst vor Therapiebeginn, in den ersten drei Monaten alle zwei Wochen und danach monatlich kontrolliert werden muss. Zusätzlich müssen der Blutdruck sowie die Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention monatlich überprüft werden. Bei Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen diese Werte noch häufiger kontrolliert werden: in den ersten drei Monaten alle zwei Wochen und danach einmal im Monat [44].

Zwar konnte gezeigt werden, dass eine Kombinationstherapie aus ADT und Docetaxel oder aus ADT und Androgenrezeptor-Signalweg-gerichteten Medikamenten das Gesamtüberleben der mHSPC-Patienten im Vergleich zu ADT alleine verlängert. Doch auch nach einer Behandlung mit einer Kombinationstherapie wie ADT + Docetaxel, ADT + Androgen-Syntheseschmitter Abirateron oder ADT + Androgenrezeptor-Inhibitoren, wie Enzalutamid und Apalutamid, schreitet die Erkrankung bei der Mehrheit der Patienten mit mHSPC innerhalb von etwa zwei bis drei Jahren fort und erreicht das metastasierte kastrationsresistente Stadium (mCRPC). Das mCRPC geht mit einer sehr schlechten Prognose und einer hoher Sterblichkeit einher [19, 26, 29, 30]. Diese Therapien bieten einen Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen ADT, allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen den verfügbaren Optionen [25].

Hoher Bedarf an Therapien, die das Überleben über die derzeitigen verfügbaren Behandlungsoptionen hinaus verlängern

Somit besteht weiterhin ein erheblicher Bedarf an Therapien für mHSPC-Patienten, die das Überleben über die derzeitig verfügbaren Behandlungsoptionen hinaus verlängern und das Fortschreiten der Krankheit verzögern, ohne die Verträglichkeit oder die Lebensqualität des Patienten zu beeinträchtigen. Eine Intensivierung der Therapie im metastasierten hormonsensitiven Stadium durch die Kombination unterschiedlicher Wirkmechanismen über

den bisherigen Standard hinaus könnte dazu beitragen, dass der Progress hin zum mCRPC noch weiter verzögert wird und das Gesamtüberleben bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität weiter verlängert wird.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Darolutamid + ADT + Docetaxel

Kombination unterschiedlicher Wirkmechanismen führt zu erheblicher Verlängerung des Gesamtüberlebens

Auch wenn gezeigt werden konnte, dass eine Kombinationstherapie aus ADT und Docetaxel oder aus ADT und Androgenrezeptor-Signalweg-gerichteten Medikamenten das Gesamtüberleben der mHSPC-Patienten im Vergleich zu ADT allein verlängern kann, schreitet die Erkrankung bei der Mehrheit der Patienten mit mHSPC bereits innerhalb von zwei bis drei Jahren fort und erreicht das Stadium des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC). Daher wurden in der ARASENS-Studie die drei verschiedenen Wirkmechanismen (Darolutamid + ADT + Docetaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit ADT + Docetaxel) kombiniert, um zu prüfen, ob dadurch das wichtigste Therapieziel, eine weitere Verlängerung des Gesamtüberlebens, erreicht werden kann.

Bei Darolutamid handelt es sich um einen Androgenrezeptor-Inhibitor mit nur geringer Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und wenig potenziellen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln [47]. Für diesen Wirkstoff konnte ein starkes Wirksamkeits- und ein günstiges Sicherheitsprofil bei mCRPC-Patienten im Rahmen der Zulassungsstudie ARAMIS belegt werden [48].

Für Patienten mit mHSPC hat sich in der ARASENS-Studie die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel auf Basis der Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zur Behandlung mit ADT + Docetaxel als neue sehr wirksame und sichere Therapieoption erwiesen [49]. Eine Therapie mit Darolutamid + ADT + Docetaxel konnte das Gesamtüberleben gegenüber einer Behandlung mit ADT + Docetaxel signifikant verlängern. Das Mortalitätsrisiko wurde gegenüber der bestehenden Standardtherapieoption ADT + Docetaxel um 32,5% reduziert (HR [95%-KI]: 0,68 [0,57; 0,80]). Darolutamid (+ ADT + Docetaxel) stellt somit einen neuen Therapiestandard mit einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen dar. Das Auftreten von Nebenwirkungen war in beiden Studienarmen vergleichbar, obwohl Docetaxel als Standardtherapie zusätzlich zu Darolutamid + ADT verabreicht wurde. Dies lässt sich auf das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid zurückführen. Zum einen verlängert Darolutamid signifikant das Gesamtüberleben sowie die Zeit bis zum kastrationsresistenten Krankheitsstadium, zum anderen bleibt die Lebensqualität der Patienten erhalten und die Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen sowie bis zum Auftreten von Schmerzen wird signifikant verlängert.

Dies zeigt, dass die Kombination aus einem Androgenrezeptor-abhängigen und Androgenrezeptor-unabhängigen Therapieprinzip in Form von Darolutamid + ADT + Docetaxel eine effektive und verträgliche Intensivierung der Therapie

mit einem erheblichen Überlebensvorteil für die Patienten darstellt und sich damit als neuer Behandlungsstandard für das mHSPC etablieren wird.

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.

In Deutschland erfolgt eine kontinuierliche flächendeckende Erfassung bevölkerungsbezogener Daten zum Krebsgeschehen in Landeskrebsregistern. Die Daten werden jährlich auf Bundesebene durch das beim Robert Koch-Institut (RKI) eingerichtete Zentrum für Krebsregister-Daten (ZfKD) zusammengeführt [1, 50].

Überblick über die Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland

Inzidenz

Mit 65.200 Neuerkrankungen pro Jahr stellt Prostatakrebs in Deutschland die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern dar [1].

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate war seit 2011 leicht rückläufig und steigt in den letzten Jahren wieder leicht an (Tabelle 3-6). Der rückläufige Trend war möglicherweise der abnehmenden Nutzung des PSA-Tests als Früherkennungsuntersuchung geschuldet. Zum gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm gehört in Deutschland lediglich die Frage nach Beschwerden, die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane und eine Tastuntersuchung der Prostata und Lymphknoten. In den letzten Jahren kam es jedoch wieder zu einer geringfügigen Zunahme der Inzidenz. Das RKI prognostiziert einen leichten Anstieg der Zahl der Neuerkrankungen von 65.200 (2018) auf 70.100 (2022) Patienten [1].

Prostatakrebs ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters, die in der Regel erst ab dem 50. Lebensjahr auftritt. Das mediane Erkrankungsalter beträgt in Deutschland etwa 70 Jahre [1]. Am häufigsten ist die Altersgruppe der 70-79-jährigen Männer betroffen. Eine dezidierte Darstellung der altersspezifischen Inzidenz für die Jahre 2010 bis 2019 findet sich in Tabelle 3-4. Im Verlauf der letzten Jahre haben sich die Altersgruppen mit der höchsten Anzahl an Neuerkrankungen von den 65-69-Jährigen und 70-74-Jährigen hin zu den 75-79-Jährigen verschoben.

Tabelle 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms ICD-10 C61 nach Altersgruppen für die Jahre 2010-2019 in Deutschland

Altersgruppe	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
35-39	11	6	<5	7	8	5	5	8	10	9
40-44	104	95	91	66	66	54	56	41	56	50
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
Gesamt^a	69.577	69.286	65.725	60.689	59.131	59.250	60.279	63.112	64.769	68.579

a: Die unter 35-jährigen Patienten wurden wegen geringer Zahl (<5) nicht dargestellt.
Quelle: [50]

Prävalenz

Laut RKI beträgt die 1-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms 62.236 Erkrankte (2018, Tabelle 3-6), die 5-Jahres-Prävalenz 260.400 und die 10-Jahres-Prävalenz 474.000 Erkrankte (Tabelle 3-5). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Männer mit Prostatakrebs liegt bei 89% und ändert sich nach 10 Jahren nur geringfügig (88%), was vor allem auf die spezifischen Früherkennungsmaßnahmen zurückzuführen ist. Im metastasierten Stadium beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate jedoch nur noch 57% [1].

Etwa zwei Drittel der Tumore werden in einem frühen Stadium (I/II) diagnostiziert, jedoch etwa ein Fünftel erst in einem späten Stadium (IV), bei dem es sich um ein palliatives Setting handelt [1].

Tabelle 3-5: Prävalenz und Überlebensraten des Prostatakarzinoms in Deutschland 2017-2018

Prävalenz und Überlebensraten ^a	5 Jahre	10 Jahre	25 Jahre
Prävalenz	260.400	474.000	753.800
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^b	74 (73-76)	58 (56-60)	
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^b	89 (89-91)	88 (87-91)	

a: Männer
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)
Quelle: Modifiziert nach [1]

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

Die Prognose der Inzidenz und Prävalenz ist mit großen Unsicherheiten verbunden. Basierend auf den oben beschriebenen epidemiologischen Daten des RKI ist kein eindeutiger Trend für die Populationsentwicklung der nächsten Jahre abzuleiten. Daher wird der Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz von 2010-2019 für die Projektion der Kennzahlen herangezogen. Tabelle 3-6 zeigt eine Datenbankabfrage beim ZfKD für die Inzidenz, 1-Jahres-Prävalenz, 5-Jahres-Prävalenz und Mortalität des Prostatakarzinoms.

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms nahm bis 2015 leicht ab und steigt seitdem wieder etwas [1]. In seinem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2017/2018 prognostizierte das RKI die absolute Zahl der Neuerkrankungen in 2022 auf 70.100. Es ist jedoch kein langfristiger Trend erkennbar, weshalb BAYER eher von einer konstanten Entwicklung ausgeht.

Tabelle 3-6: Projektion epidemiologischer Kennzahlen des Prostatakarzinoms, Deutschland 2023-2027

Jahr	Inzidenz	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	Mortalität
2010	69.577	68.649	307.141	12.676
2011	69.286	68.820	307.974	13.324
2012	65.725	64.297	299.871	12.957
2013	60.689	58.564	289.640	13.408
2014	59.131	57.223	279.477	13.704
2015	59.250	57.010	268.798	13.900
2016	60.279	58.423	259.849	14.417
2017	63.112	61.048	257.409	14.318
2018	64.769	62.236	260.755	14.963
2019	68.579	65.740	268.381	15.040
Mittelwert (2010-2019)	64.040	62.201	279.930	13.871
2023	64.040	62.201	279.930	13.871
2024	64.040	62.201	279.930	13.871
2025	64.040	62.201	279.930	13.871
2026	64.040	62.201	279.930	13.871
2027	64.040	62.201	279.930	13.871
Quelle: [50]				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter 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 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Darolutamid (+ ADT + Docetaxel)	2.942–4.134	2.590-3.640
ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-7 basiert auf den Angaben aus zwei zwischenzeitlich vorliegenden Beschlüssen des G-BA aus den Jahren 2020 zu Apalutamid und 2021 zu Enzalutamid, in denen die Zielpopulationen im Anwendungsgebiet „erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom“ quantifiziert wurden [51, 52]. In den Beschlüssen folgt der G-BA der Ableitung der Zielpopulation aus Modul 3A zu Apalutamid und gibt eine Spanne von 2.590-3.640 GKV-Patienten in der Zielpopulation an.

Da es sich bei Darolutamid mit der Behandlung des mHSPC um das gleiche Anwendungsgebiet handelt wie bei Enzalutamid und Apalutamid und nicht mit einer maßgeblichen Steigerung oder Senkung der Patientenzahlen zu rechnen ist, übernimmt BAYER die vom G-BA festgelegte

Zielpopulation. Demnach ergibt sich eine Spanne von 2.590 bis maximal 3.640 gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation von Darolutamid.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungszahlen sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln) über den Anteil der GKV-Versicherten hochgerechnet [53, 54]. Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) liegt bei 88,05% basierend auf 73,294 Millionen GKV-Versicherten 2021 (Stand: Juni 2022) bei einer Bevölkerungszahl von 83,237 Millionen (Stand: 31. Dezember 2021). Ausgehend von der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 2.590-3.640 wurde mit den genannten Bevölkerungsdaten auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation des mHSPC rückgerechnet. Somit beträgt die Zielpopulation des mHSPC insgesamt 2.942-4.134 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Darolutamid (+ ADT + Docetaxel)	Erwachsene Männer mit mHSPC	Erheblich	2.590–3.640
ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom			

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

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Darolutamid wurde, wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, aus den aktuellen Beschlüssen des G-BA zu Enzalutamid und Apalutamid übernommen, da es sich hierbei um das gleiche Anwendungsgebiet zu Darolutamid handelt [51, 52]. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebiets liegt für die gesamte Patientenpopulation vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 0 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

Für die Beschreibung der Erkrankung sowie des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung (Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2) wurden insbesondere Veröffentlichungen des Epidemiologischen Krebsregisters Nordrhein-Westfalen, der Bayerischen Krebsgesellschaft und der Deutschen Krebshilfe herangezogen sowie die deutsche S3-Leitlinie und ggf. Primär- und Sekundärliteratur.

Die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung (Abschnitt 3.2.3) basiert auf einer Veröffentlichung des RKI sowie den Ergebnissen einer Online-Datenbankabfrage beim ZfKD im RKI.

Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen (Abschnitt 3.2.4), wurde auf die aktuellen Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung von Enzalutamid und Apalutamid im deckungsgleichen Anwendungsgebiet zu Darolutamid zurückgegriffen [51, 52].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=C0AD1FFD72704D634D2CCAB8B61EA44F.internet061?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 06.04.2022]
2. Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.2, Stand: Oktober. 2021. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf. [Zugriff am: 11.01.2022]
3. Robert Koch-Institut (RKI)-Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 36 Prostataerkrankungen. 2007. Verfügbar unter: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3188/20Vo4CXYDBpeQ_34.pdf?sequence=1&isAllowed=y. [Zugriff am: 06.04.2022]
4. Bayerische Krebsgesellschaft e.V. Patientenratgeber Prostatakrebs. 2014. Verfügbar unter: https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx_ttproducts/datasheet/PB-Prostata-Bayern-2014.pdf. [Zugriff am: 21.04.2022]
5. Kraywinkel KL, M.; Bertram, H.; Ptok, C.; Semjonow, A.; Hense, H.-W. Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs, Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2003. 2006. Verfügbar unter: https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/17_EKR_NRW_SB1_Prostatakrebs.pdf. [Zugriff am: 12.04.2022]
6. Deutsche Krebshilfe. Die blauen Ratgeber Prostatakrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Prostatakrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 21.04.2022]
7. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
8. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8.Auflage: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.; 2017.
9. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004;17(3):292-306.
10. Schlomm TS, Guido,. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016. 2016;Dtsch Arztebl 2016; 113(33-34).
11. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3984-90.
12. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):93-105.

13. Knipper S, De Santis, M., Grimm, M.-O., Steuber, T. Aktuelle medikamentöse Therapiekonzepte des metastasierten Prostatakarzinoms. *Der Onkologe* 2019; Ausgabe 4.
14. Hahn AW, Hale P, Rathi N, Agarwal N. Novel androgen axis systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2017;27(6):559-65.
15. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002;168(1):9-12.
16. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 10:x251-8.
17. Hong JH, Kim IY. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol.* 2014;55(3):153-60.
18. ASCO Cancer.Net. Prostate Cancer: Introduction, Stand der Information: Dezember 2022. Verfügbar unter: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/introduction>. [Zugriff am: 14.02.2023]
19. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(4):352-60.
20. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):194-206.
21. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149-58.
22. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:88-101.
23. Lowrance WT, Breau RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. *J Urol.* 2021;205(1):14-21.
24. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):243-56.
25. Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncology and therapy.* 2020;8(2):209-30.
26. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013;32(49):5501-11.
27. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-18.
28. Sanford MT, Greene KL, Carroll PR. The argument for palliative care in prostate cancer. *Translational andrology and urology.* 2013;2(4):278-80.

29. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46.
30. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-86.
31. Cattrini C, Castro E, Lozano R, Zanardi E, Rubagotti A, Boccardo F, et al. Current Treatment Options for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers.* 2019;11(9):1355.
32. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
33. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist, Stand: 9.8. 2019.
34. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2018;10(10):CD012816-CD.
35. Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, Figg WD, Tarassoff C, Arlen P, et al. A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2005;96(7):985-9.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung vom 10.11.2021) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2021-B-223 Darolutamid zur Behandlung des Prostatakarzinoms. 2021.
37. Merseburger AS, Hupe MC. An Update on Triptorelin: Current Thinking on Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Advances in therapy.* 2016;33(7):1072-93.
38. Labrie F. GnRH agonists and the rapidly increasing use of combined androgen blockade in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(4):R301-17.
39. Mottet N., Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E., Cancer EPAEP, Coalition/Europa UOMO), et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, limited update march 2022.
40. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-77.
41. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(11):1080-7.
42. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-51.
43. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121-31.

44. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Abirateron Zentiva 500 mg Filmtabletten, Stand der Information: März 2022.
45. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten, Stand der Information: Mai 2022.
46. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: März 2022.
47. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Februar 2023.
48. Fizazi K, Smith MR, Tombal B. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2018;16(5):332-40.
49. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1132-42.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html;jsessionid=575C52432C87A60BEDE4E74CAB622509.internet121. [Zugriff am: 18.02.2023]
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf. [Zugriff am: 24.04.2022]
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf. [Zugriff am: 24.04.2022]
53. Statistisches Bundesamt- Destatis. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2021, Stand: 20. Juni 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2021.html>. [Zugriff am: 22.02.2023]
54. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Kennzahlen und Faustformeln 2010-2021, Stand: Juni 2022. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Darolutamid</i>				
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich zweimal täglich	365	1
Kombinationstherapien zu bewertendes Arzneimittel				
+ Docetaxel ± Predniso(lo)n				
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	Zyklisch alle drei Wochen für sechs Zyklen	6	1
ggf. Predniso(lo)n		Zyklisch zweimal täglich während der sechs dreiwöchigen Zyklen	6	21
+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich alle drei Monate	4	1
Goserelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4	1
Leuprorelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4	1
Triptorelin		Kontinuierlich alle sechs Monate	2	1
Degarelix		Kontinuierlich einmal monatlich	12	1
Orchiektomie		Einmalig stationärer Eingriff	1	3,6 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel ± Predniso(lo)n				
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	Zyklisch alle drei Wochen für sechs Zyklen	6	1
ggf. Predniso(lo)n		Zyklisch zweimal täglich während der sechs dreiwöchigen Zyklen	6	21

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<i>Abirateron + Predniso(lo)n</i>				
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich einmal täglich	365	1
Predniso(lo)n		Kontinuierlich einmal täglich	365	1
<i>Apalutamid</i>				
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich einmal täglich	365	1
<i>Enzalutamid</i>				
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich einmal täglich	365	1
<i>Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
<i>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</i>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich alle drei Monate	4	1
Goserelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4	1
Leuprorelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4	1
Triptorelin		Kontinuierlich alle sechs Monate	2	1
Degarelix		Kontinuierlich einmal monatlich	12	1
Orchiektomie		Einmalig stationärer Eingriff	1	3,6 ^a
<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: Die mittlere Verweildauer beträgt bei einer Orchiektomie laut dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk) 3,6 Tage.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p> <p>Quellen: [1-14]</p>				

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

Die in Tabelle 3-9 aufgeführten Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sowie deren Kombinationspartnern basieren auf den aktuell gültigen Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe.

Zu bewertendes Arzneimittel

Darolutamid

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Darolutamid im Anwendungsgebiet mHSPC entsprechen den Dosierungsempfehlungen, die der Fachinformation von Darolutamid zu entnehmen sind [1]. Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg.

Kombinationstherapien zu bewertendes Arzneimittel

+ Docetaxel ± Predniso(lo)n

Als Kombinationspartner wird Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m² alle 21 Tage für sechs Zyklen intravenös verabreicht [3]. Als Begleitmedikation können während der Docetaxel-Zyklen zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral kontinuierlich gegeben werden [3].

+ Konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)

Während der Behandlung mit Darolutamid + Docetaxel ± Predniso(lo)n soll bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten (Buserelin, Goserelin, Leuprorelin oder Triptorelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix) durchgeführt werden [1, 3, 9, 10]:

Buserelin (Profact®) wird täglich als Nasal-Lösung mittels Sprühstößen, als Injektionslösung oder als 2- bzw. 3-Monatsdepot verabreicht [2, 15].

Goserelin (Zoladex®) wird einmal monatlich in einzelnen Fertigspritzen oder als 3-Monats-Depotimplantat verabreicht [4].

Leuprorelin kann monatlich oder als 3- bzw. 6-Monats-Depotimplantat verabreicht werden [5, 6, 16].

Triptorelin (Pamorelin®) wird entweder als vierwöchentliche Therapie oder als 3- bzw. als 6-Monatstherapie eingesetzt [7, 17, 18].

Degarelix (Firmagon®) wird in der Erhaltungstherapie einmal pro Monat als subkutane Injektion verabreicht [8].

Die Orchiektomie ist ein einmaliger stationärer Eingriff, bei dem entweder ein Hoden oder beide Hoden chirurgisch entfernt werden. Die mittlere Verweildauer beträgt laut dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk) 3,6 Tage [11].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel ± Predniso(lo)n

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² alle 21 Tage für sechs Zyklen intravenös verabreicht [3]. Während der Docetaxel-Zyklen können zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral gegeben werden [3].

Abirateron + Predniso(lo)n

Abirateronacetat (Zentiva) wird einmal täglich in einer Dosis von 1.000 mg (zwei 500 mg Tabletten) verabreicht [10]. Die empfohlene Dosis von Predniso(lo)n entspricht beim mHSPC für die Kombination mit Abirateron einmal täglich 5 mg [10].

Apalutamid

Die tägliche Dosierung von Apalutamid (Erleada[®]) beträgt 240 mg (vier 60 mg Tabletten), die einmal täglich oral verabreicht werden [9].

Enzalutamid

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Filmtabletten oder zwei 80 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe [12].

Bei den Angaben in Tabelle 3-9 wurde jeweils das wirtschaftlichste Verabreichungsintervall zugrunde gelegt.

Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie

+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)

Die Angaben für die konventionelle ADT in Kombination mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen dem beim zu bewertenden Arzneimittel beschriebenen Abschnitt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Darolutamid</i>			
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich zweimal täglich	365
Kombinationstherapien zu bewertendes Arzneimittel			
+ Docetaxel ± Predniso(lo)n			
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	Zyklisch alle drei Wochen für sechs Zyklen	6
ggf. Predniso(lo)n		Zyklisch zweimal täglich während der sechs dreiwöchigen Zyklen	126
+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)			
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich alle drei Monate	4
Goserelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4
Leuprorelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4
Triptorelin		Kontinuierlich alle sechs Monate	2
Degarelix		Kontinuierlich einmal monatlich	12
Orchiektomie		Einmalig stationärer Eingriff	3,6 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Docetaxel ± Predniso(lo)n			
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	Zyklisch alle drei Wochen für sechs Zyklen	6
ggf. Predniso(lo)n		Zyklisch zweimal täglich während der sechs dreiwöchigen Zyklen	126

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Abirateron + Predniso(lo)n			
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich einmal täglich	365
Predniso(lo)n		Kontinuierlich einmal täglich	365
Apalutamid			
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich einmal täglich	365
Enzalutamid			
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich einmal täglich	365
Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie			
+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)			
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich alle drei Monate	4
Goserelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4
Leuprorelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4
Triptorelin		Kontinuierlich alle sechs Monate	2
Degarelix		Kontinuierlich einmal monatlich	12
Orchiektomie		Einmalig stationärer Eingriff	3,6 ^a
<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: Die mittlere Verweildauer beträgt bei einer Orchiektomie laut dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk) 3,6 Tage.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p> <p>Quellen: [1-11, 17]</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Darolutamid</i>				
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	365	1.200 mg (2 x 600 mg) täglich	365 x 1,2 g = 438 g
<i>Kombinationstherapien zu bewertendes Arzneimittel</i>				
+ <i>Docetaxel ± Predniso(lo)n</i>				
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	6	160 mg ^a (2 x 80 mg) je Zyklus	6 x 160 mg = 960 mg
ggf. Predniso(lo)n		126	10 mg (2 x 5 mg) 21 Tage je Zyklus	126 x 10 mg = 1.260 mg

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	4	9,45 mg (1 x 9,45 mg) alle drei Monate	4 x 9,45 mg = 37,8 mg
Goserelin		4	10,8 mg (1 x 10,8 mg) alle drei Monate	4 x 10,8 mg = 43,2 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg (1 x 11,25 mg) alle drei Monate	4 x 11,25 mg = 45 mg
Triptorelin		2	22,5 mg (1 x 22,5 mg) alle sechs Monate	2 x 22,5 mg = 45 mg
Degarelix		12	80 mg (1 x 80 mg) monatlich	12 x 80 mg = 960 mg
Orchiektomie		3,6 ^b	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Docetaxel ± Predniso(lo)n				
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	6	160 mg (2 x 80 mg ^a) je Zyklus	6 x 160 mg = 960 mg
ggf. Predniso(lo)n		126	10 mg (2 x 5 mg) 21 Tage je Zyklus	126 x 10 mg = 1.260 mg

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Abirateron + Predniso(lo)n</i>				
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	365	1.000 mg (2 x 500 mg) täglich	365 x 1 g = 365 g
Predniso(lo)n		365	5 mg (1 x 5 mg) täglich	365 x 5 mg = 1.825 mg
<i>Apalutamid</i>				
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	365	240 mg (4 x 60 mg) täglich	365 x 240 mg = 87,6 g
<i>Enzalutamid</i>				
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	365	160 mg (4 x 40 mg) täglich	365 x 160 mg = 58,4 g

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 nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie				
+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	4	9,45 mg (1 x 9,45 mg) alle drei Monate	4 x 9,45 mg = 37,8 mg
Goserelin		4	10,8 mg (1 x 10,8 mg) alle drei Monate	4 x 10,8 mg = 43,2 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg (1 x 11,25 mg) alle drei Monate	4 x 11,25 mg = 45 mg
Triptorelin		2	22,5 mg (1 x 22,5 mg) alle sechs Monate	2 x 22,5 mg = 45 mg
Degarelix		12	80 mg (1 x 80 mg) monatlich	12 x 80 mg = 960 mg
Orchiektomie		3,6 ^b	-	Einmaliger stationärer Eingriff
<p>a: Aus der Dosierung von 75 mg/m² und der KOF für Männer von 2,05 m² ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 153,75 mg, der sich inklusive des Verwurfs auf 160 mg beläuft.</p> <p>b: Die mittlere Verweildauer beträgt bei einer Orchiektomie laut dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk) 3,6 Tage.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; KOF: Körperoberfläche; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p> <p>Quellen: [1-14]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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).

Zu bewertendes Arzneimittel

Darolutamid

Für Darolutamid wurde die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 1.200 mg täglich zur Verbrauchsberechnung herangezogen [1]. Daraus ergibt sich pro Patient ein Jahresverbrauch von 438 g.

Kombinationstherapien zu bewertendes Arzneimittel

+ Docetaxel ± Predniso(lo)n

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m² alle 21 Tage für sechs Zyklen intravenös verabreicht [3]. Docetaxel wird demnach in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) dosiert. Zur Berechnung der Kosten werden Werte eines männlichen Durchschnittspatienten mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,79 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,9 kg verwendet [19]. Zur Berechnung der Körperoberfläche KOF (m²) wird folgende Formel angewendet [20]:

$$\text{KOF} = (\text{Gewicht in kg})^{0,425} \times (\text{Körpergröße in cm})^{0,725} \times 0,007184$$
$$\text{KOF} = 2,05 \text{ m}^2$$

Aus der Dosierung von 75 mg/m² und der KOF für Männer von 2,05 m² ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 153,75 mg, der sich inklusive des Verwurfs auf 160 mg beläuft. Für sechs Zyklen beträgt der Jahresverbrauch pro Patient 960 mg.

Als Begleitmedikation können während der sechs 21-tägigen Docetaxel-Zyklen zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral gegeben werden [3]. Dies entspricht 126 Tagen, woraus sich pro Patient ein Jahresverbrauch von 1.260 mg ergibt.

+ Konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)

Während der Behandlung mit Darolutamid + Docetaxel ± Predniso(lo)n soll bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten (Buserelin, Goserelin, Leuprorelin oder Triptorelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix) durchgeführt werden [1, 3, 9, 10]. Basierend auf den in den jeweiligen Fachinformationen angegebenen Verabreichungsintervallen und der verfügbaren quantitativen Zusammensetzung der Präparate ergeben sich folgende Jahresdurchschnittsverbrauchswerte pro Patient für die jeweiligen GnRH-Agonisten bzw. GnRH-Antagonisten:

- Buserelin wird viermal jährlich in einer Dosierung von 9,45 mg verabreicht [2], so dass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 37,8 mg liegt.
- Goserelin wird viermal jährlich in der Dosierung von 10,8 mg appliziert [4], so dass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 43,2 mg beträgt.
- Die Anwendung von Leuprorelin erfolgt viermal jährlich in der Dosierung von 11,25 mg [6]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt somit bei 45 mg.

- Triptorelin wird an zwei Behandlungstagen pro Patient pro Jahr in einer Dosierung von 22,5 mg verabreicht [7]. Damit ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 45 mg.
- Degarelix wird einmal im Monat in einer Dosierung von 80 mg verabreicht [8], so dass der Jahresdurchschnittsverbrauch in der Erhaltungstherapie pro Patient 960 mg beträgt.
- Die Orchiektomie ist ein einmaliger stationärer Eingriff bei dem entweder ein Hoden oder beide Hoden chirurgisch entfernt werden. Die mittlere Verweildauer beträgt laut dem InEk 3,6 Tage [11].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Docetaxel ± Predniso(lo)n

Für sechs Zyklen beträgt der Jahresverbrauch von Docetaxel pro Patient 960 mg. Der Jahresverbrauch der möglichen Begleitmedikation Predniso(lo)n beträgt 1.260 mg.

Die Berechnung des Jahresverbrauchs von Docetaxel und Predniso(lo)n ist bei dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.

Abirateron + Predniso(lo)n

Abirateronacetat (Zentiva) wird einmal täglich in einer Dosis von 1.000 mg (zwei 500 mg Tabletten) verabreicht [10]. Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt 365 g.

Die empfohlene Dosis von Predniso(lo)n entspricht beim mHSPC für die Kombination mit Abirateron 5 mg einmal täglich [10]. Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt 1.825 mg.

Apalutamid

Die tägliche Dosierung von Apalutamid (Erleada[®]) beträgt 240 mg (vier 60 mg Tabletten), die einmal täglich oral verabreicht werden [9]. Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt 87,6 g.

Enzalutamid

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Filmtabletten oder zwei 80 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe [12]. Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt 58,4 g.

Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie

+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)

Die Angaben für die konventionelle ADT entsprechen dem beim zu bewertenden Arzneimittel beschriebenen Abschnitt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Darolutamid</i>		
Darolutamid	3.840,81 € NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, 112 Stück, Bayer AG	3.468,42 € (3.840,81 € - 370,39 € ^a - 2,00 € ^b)
<i>Kombinationstherapien zu bewertendes Arzneimittel</i>		
+ Docetaxel ± Predniso(lo)n		
Docetaxel	415,86 € DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/mL 80mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, PUREN Pharma	394,66 € (415,86 € - 19,20 € ^a - 2,00 € ^b)
Prednison	16,71 € ^c DECORTIN® 5 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag	14,28 € (16,71 € - 0,43 € ^d - 2,00 € ^b)
Prednisolon	15,40 € ^c DECORTIN® H 5 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag	13,07 € (15,40 € - 0,33 € ^d - 2,00 € ^b)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)		
Buserelin	1.028,11 € Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monats-Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, Cheplapharm Arzneimittel GmbH	929,60 € (1.028,11 € - 96,51 € ^a - 2,00 € ^b)
Goserelin	1.013,52 € Zoladex® 10,8 mg 3-Monats-Depotimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, AstraZeneca GmbH	916,39 € (1.013,52 € - 95,13 € ^a - 2,00 € ^b)
Leuprorelin	730,74 € LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 Stück, Ratiopharm GmbH	641,81 € (730,74 € - 86,93 € ^a - 2,00 € ^b)
Triptorelin	1.006,38 € Pamorelin® LA 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück, Ipsen Pharma GmbH €	909,93 € (1.006,38 € - 94,45 € ^a - 2,00 € ^b)
Degarelix	591,85 € FIRMAGON® 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, Ferring Arzneimittel GmbH €	534,75 € (591,85 € - 55,10 € ^a - 2,00 € ^b)
Orchiektomie M04B		3.388,43 € ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Docetaxel ± Predniso(lo)n		
Docetaxel	415,86 € DOCETAXEL Aurobindo 20 mg/mL 80 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 Stück, PUREN Pharma	394,66 € (415,86 € - 19,20 € ^a - 2,00 € ^b)
Prednison	16,71 € ^c DECORTIN® 5 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag	14,28 € (16,71 € - 0,43 € ^d - 2,00 € ^b)
Prednisolon	15,40 € ^c DECORTIN® H 5 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag	13,07 € (15,40 € - 0,33 € ^d - 2,00 € ^b)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<i>Abirateron + Predniso(lo)n</i>		
Abirateron	501,83 € ZENTIVA 500 mg Filmtabletten, 56 Stück, Zentiva Pharma GmbH	476,55 € (501,83 € - 23,28 € ^a - 2,00 € ^b)
Prednison	16,71 € ^c DECORTIN® 5 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag	14,28 € (16,71 € - 0,43 € ^d - 2,00 € ^b)
Prednisolon	15,40 € ^c DECORTIN® H 5 mg Tabletten, 100 Stück, Festbetrag	13,07 € (15,40 € - 0,33 € ^d - 2,00 € ^b)
<i>Apalutamid</i>		
Apalutamid	2.831,39 € ERLEADA® 60 mg Filmtabletten, 112 Stück, Janssen-Cilag International NV	2.716,24 € (2.831,39 € - 113,15 € ^a - 2,00 € ^b)
<i>Enzalutamid</i>		
Enzalutamid	3.193,29 XTANDI™ 40 mg Filmtabletten, 112 Stück, Astellas Pharma GmbH	3.063,38 (3.193,29 € - 127,91 € ^a - 2,00 € ^b)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie		
+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)		
Buserelin	1.028,11 € Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monats-Implantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, Cheplapharm Arzneimittel GmbH	929,60 € (1.028,11 € - 96,51 € ^a - 2,00 € ^b)
Goserelin	1.013,52 € Zoladex® 10,8 mg 3-Monats-Depotimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, AstraZeneca GmbH	916,39 € (1.013,52 € - 95,13 € ^a - 2,00 € ^b)
Leuprorelin	730,74 € LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 Stück, Ratiopharm GmbH	641,81 € (730,74 € - 86,93 € ^a - 2,00 € ^b)
Triptorelin	1.006,38 € Pamorelin® LA 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück, Ipsen Pharma GmbH	909,93 € (1.006,38 € - 94,45 € ^a - 2,00 € ^b)
Degarelix	591,85 € FIRMAGON® 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, Ferring Arzneimittel GmbH	534,75 € (591,85 € - 55,10 € ^a - 2,00 € ^b)
Orchiektomie M04B		3.388,43 € ^c
<p>a: Herstellerabschlag für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V sowie Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>b: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 und 1a SGB V</p> <p>c: Festbetrag</p> <p>d: Rabatt für Generika und festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130b Abs. 1 SGB V</p> <p>e: German Diagnosis Related Groups (G-DRG) Fallpauschalen-Katalog Version 2023</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Quellen: [1-14]</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kostenangaben entstammen der WEBAPO® LAUER-Taxe (Stand vom 01. Februar 2023). Die Festbeträge wurden der Liste zu Festbetragsarzneimitteln nach § 35 SGB V entnommen (Stand vom 01. Februar 2023) [21].

Der Apothekenabgabepreis von NUBEQA® beträgt 3.840,81 € (inklusive 19% Mehrwertsteuer). Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 Abs. 1 und 1a SGB V von

2,00 € und des Herstellerabschlags in Höhe von 12% nach § 130a Abs. 1 und 1b SGB V von 370,39 € ergeben sich Kosten in Höhe von 3.468,42 € pro Packung.

Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises der weiteren Präparate wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 1b und 3b) veranschlagt. Der Apothekenabschlag nach § 130 SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 2,00 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a und 1b) beträgt 12%, welcher auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10% auf den Herstellerabgabepreis vom Apothekenverkaufspreis abgezogen. Es war keines der Präparate von einem Rabatt durch das Preismoratorium nach § 130a SGB V (Abs. 3a) betroffen.

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben, erfolgte bei den GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten eine Vorselektion der Fertigarzneimittel zu den einzelnen Wirkstoffen auf Basis der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung aller verfügbaren Fertigarzneimittel und Packungsgrößen. Tabelle 3-12 enthält damit für jeden Wirkstoff die jeweils wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel.

Für die Orchiektomie bei bösartiger Neubildung an der Prostata wurde zur Kostenberechnung die Grundpauschale M04B des German Diagnosis Related Groups (G-DRG)-Systems mit einer mittleren Verweildauer von 3, 6 Tagen zugrunde gelegt [11]. Die Bewertungsrelation liegt bei 0,884 der Bundesbasisfallwert wurde für 2022 auf 3.833,07 € festgesetzt [22]. Darauf basierend ergeben sich einmalig Kosten in Höhe von 3.388,43 € für den operativen Eingriff.

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 3-13 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 3-13: 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				
<i>Darolutamid</i>				
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
<i>Kombinationstherapien zu bewertendes Arzneimittel</i>				
<i>+ Docetaxel ± Predniso(lo)n</i>				
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	6
ggf. Predniso(lo)n		Keine	Keine	Keine
<i>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</i>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
Goserelin		Keine	Keine	Keine
Leuprorelin		Keine	Keine	Keine
Triptorelin		Keine	Keine	Keine
Degarelix		Keine	Keine	Keine
Orchiektomie		Keine	Keine	Keine

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Docetaxel ± Predniso(lo)n</i>				
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	6
ggf. Predniso(lo)n		Keine	Keine	Keine
<i>Abirateron + Predniso(lo)n</i>				
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
Predniso(lo)n		Keine	Keine	Keine
<i>Apalutamid</i>				
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
<i>Enzalutamid</i>				
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
<i>Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie</i>				
<i>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</i>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
Goserelin		Keine	Keine	Keine
Leuprorelin		Keine	Keine	Keine
Triptorelin		Keine	Keine	Keine
Degarelix		Keine	Keine	Keine
Orchiektomie		Keine	Keine	Keine
ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom Quelle: [23] Siehe Tragende Gründe zum G-BA Beschluss vom 15. Dezember 2022 [24]				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Entsprechend den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe fallen keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen und bei denen entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Sonstige GKV-Leistungen

Für Docetaxel fallen aufgrund der parenteralen Applikation sonstige GKV-Leistungen an. Gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird ein Zuschlag von 100,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro Gabe berechnet (siehe Tragende Gründe zum G-BA Beschluss vom 15. Dezember 2022 [24]).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 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 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen für Docetaxel	100,00 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Siehe Tragende Gründe zum G-BA Beschluss vom 15. Dezember 2022 [24]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird ein Zuschlag von 100,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro Gabe berechnet (siehe Tragende Gründe zum G-BA Beschluss vom 15. Dezember 2022 [24]).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und

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

Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Darolutamid</i>			
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
<i>Kombinationstherapien zu bewertendes Arzneimittel</i>			
<i>+ Docetaxel ± Predniso(lo)n</i>			
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	6 x 100,00 € = 600,00 €
ggf. Predniso(lo)n		Keine	Keine
<i>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</i>			
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
Goserelin		Keine	Keine
Leuprorelin		Keine	Keine
Triptorelin		Keine	Keine
Degarelix		Keine	Keine
Orchiektomie		Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Docetaxel ± Predniso(lo)n</i>			
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	6 x 100,00 € = 600,00 €
ggf. Predniso(lo)n		Keine	Keine
<i>Abirateron + Predniso(lo)n</i>			
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
Predniso(lo)n		Keine	Keine

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
Apalutamid			
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
Enzalutamid			
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie			
+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)			
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
Goserelin		Keine	Keine
Leuprorelin		Keine	Keine
Triptorelin		Keine	Keine
Degarelix		Keine	Keine
Orchiektomie		Keine	Keine
ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom Quelle: [24]			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Darolutamid + Docetaxel ± Predniso(lo)n + konventionelle ADT</i>					
<i>Gesamtkosten</i>		51.232,87 €-53.380,52 €	Keine	600,00 €	51.832,87 €-53.980,52 €
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	45.213,33 €	Keine	Keine	45.213,33 €
Docetaxel		4.735,92 €	Keine	600,00 €	5.335,92 €
Prednison		42,84 €	Keine	Keine	42,84 €
Prednisolon		39,21 €	Keine	Keine	39,21 €
Buserelin		1.859,20 €	Keine	Keine	1.859,20 €
Goserelin		1.832,78 €	Keine	Keine	1.832,78 €
Leuprorelin		1.283,62 €	Keine	Keine	1.283,62 €
Triptorelin		1.819,86 €	Keine	Keine	1.819,86 €
Degarelix		2.139,00 €	Keine	Keine	2.139,00 €
Orchiektomie		3.388,43 €	Keine	Keine	3.388,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Docetaxel ± Predniso(lo)n + konventionelle ADT</i>					
<i>Gesamtkosten</i>		6.019,54 €-8.167,19 €	Keine	600,00 €	6.619,54 €-8.767,19 €
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	4.735,92 €	Keine	600,00 €	5.335,92 €
Prednison		42,84€	Keine	Keine	42,84€
Prednisolon		39,21 €	Keine	Keine	39,21 €
Buserelin		1.859,20 €	Keine	Keine	1.859,20 €
Goserelin		1.832,78 €	Keine	Keine	1.832,78 €
Leuprorelin		1.283,62 €	Keine	Keine	1.283,62 €
Triptorelin		1.819,86 €	Keine	Keine	1.819,86 €
Degarelix		2.139,00 €	Keine	Keine	2.139,00 €
Orchiektomie		3.388,43 €	Keine	Keine	3.388,43 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Abirateron + Predniso(lo)n + konventionelle ADT					
<i>Gesamtkosten</i>		7.543,50 €-9.652,72 €	Keine	Keine	7.543,50 €-9.652,72 €
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	6.212,17 €	Keine	Keine	6.212,17 €
Prednison		52,12 €	Keine	Keine	52,12 €
Prednisolon		47,71 €	Keine	Keine	47,71 €
Buserelin		1.859,20 €	Keine	Keine	1.859,20 €
Goserelin		1.832,78 €	Keine	Keine	1.832,78 €
Leuprorelin		1.283,62 €	Keine	Keine	1.283,62 €
Triptorelin		1.819,86 €	Keine	Keine	1.819,86 €
Degarelix		2.139,00 €	Keine	Keine	2.139,00 €
Orchiektomie		3.388,43 €	Keine	Keine	3.388,43 €
Apalutamid + konventionelle ADT					
<i>Gesamtkosten</i>		36.691,75 €-38.796,56 €	Keine	Keine	36.691,75 €-38.796,56 €
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	35.408,13 €	Keine	Keine	35.408,13 €
Buserelin		1.859,20 €	Keine	Keine	1.859,20 €
Goserelin		1.832,78 €	Keine	Keine	1.832,78 €
Leuprorelin		1.283,62 €	Keine	Keine	1.283,62 €
Triptorelin		1.819,86 €	Keine	Keine	1.819,86 €
Degarelix		2.139,00 €	Keine	Keine	2.139,00 €
Orchiektomie		3.388,43 €	Keine	Keine	3.388,43 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Enzalutamid + konventionelle ADT					
<i>Gesamtkosten</i>		41.216,97 € - 43.321,78 €	Keine	Keine	41.216,97 € - 43.321,78 €
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	39.933,35 €	Keine	Keine	39.933,35 €
Buserelin		1.859,20 €	Keine	Keine	1.859,20 €
Goserelin		1.832,78 €	Keine	Keine	1.832,78 €
Leuprorelin		1.283,62 €	Keine	Keine	1.283,62 €
Triptorelin		1.819,86 €	Keine	Keine	1.819,86 €
Degarelix		2.139,00 €	Keine	Keine	2.139,00 €
Orchiektomie		3.388,43 €	Keine	Keine	3.388,43 €
ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom Quelle zur Berechnung: [25]					

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.

Darolutamid ist in Europa in Kombination mit Docetaxel und einer ADT zur Behandlung des mHSPC zugelassen. Mit den in Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation für das mHSPC auf 2.590 – 3.640 Patienten geschätzt. Es ist möglich, dass die Anzahl an tatsächlich mit Darolutamid + ADT + Docetaxel behandelten Patienten in der Versorgungsrealität geringer sein wird. Nachfolgend werden verschiedene Einflussfaktoren dargestellt, die sich auf die Versorgungsanteile innerhalb der Zielpopulation auswirken können.

Kontraindikationen und Therapieabbruchraten

Als Kontraindikation für Darolutamid gilt lediglich eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [1]. Ferner ist es nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt sowie bei Frauen, die schwanger sind oder sein könnten, bzw. stillen. Es ist somit nicht davon auszugehen, dass Kontraindikationen einen wesentlichen Einfluss auf die Versorgungsanteile in der klinischen Praxis haben werden.

Therapieabbruchraten lassen sich derzeit lediglich aus der zulassungsrelevanten ARASENS-Studie ableiten (siehe Modul 4). Die Hauptgründe in beiden Studienarmen waren klinische und radiologische Progression, wobei sich die Anteile zwischen den Studienarmen im Beobachtungszeitraum deutlich unterscheiden. Im Darolutamid-Arm brachen 20% der Patienten die Studienmedikation aufgrund einer klinischen Progression und 13% aufgrund einer radiologischen Progression ab, während im Placebo-Arm 42% der Patienten die Studienmedikation aufgrund einer klinischen Progression und 20% aufgrund einer radiologischen Progression abbrachen. Weitere Abbruchgründe traten in beiden Studienarmen jeweils bei weniger als 7% der Patienten während der Behandlungsphase auf. Die Rate nebenwirkungsbedingter Behandlungsabbrüche von Darolutamid oder Placebo lag dabei im Interventionsarm Darolutamid + ADT + Docetaxel auf vergleichbarem Niveau wie im Kontrollarm Placebo + ADT + Docetaxel (13,5% vs. 10,6%). Zum jetzigen Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass die Therapieabbruchraten kaum einen Einfluss auf die geschätzten jährlichen Versorgungsanteile haben werden.

Kombination mit Docetaxel

Durch die Zulassung von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und ADT steht eine sehr vielversprechende Therapieoption mit sehr guter Wirksamkeit und einer guten Verträglichkeit zur Verfügung. Es ist dennoch davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten aus medizinischen Gründen wie z. B. einem reduzierten Allgemeinzustand, Kontraindikationen oder Komorbiditäten nicht entsprechend therapiert werden, da Darolutamid im mHSPC bisher nur in Kombination mit Docetaxel zugelassen ist.

Folgende Komorbiditäten können gegen eine Kombinationstherapie mit Docetaxel sprechen:

- Keine ausreichende Knochenmarkreserve
- Keine ausreichende Leber- oder Nierenfunktion
- Das Bestehen von peripheren Neuropathien oder anderen Begleiterkrankungen, die das Risiko für Nebenwirkungen oder Exazerbationen dieser Begleiterkrankungen erhöhen (z. B. schwere Herzinsuffizienz, schwere Hypertonie oder Immunsuppression) [3, 26-28].
- Diese Faktoren schränken die Zielpopulation in der deutschen Versorgung weiter ein.

Patientenpräferenzen und Verschiebung der Versorgungsanteile

Durch Markteintritte neuer Wirkstoffe und Indikationserweiterungen in das vorliegende Anwendungsgebiet können sich die Versorgungsanteile verschieben. Ältere Wirkstoffe werden

möglicherweise durch Innovationen verdrängt. Auch die zunehmende Verwendung von genetischen und anderen erkrankungsspezifischen Biomarkern (z. B. zirkulierende Tumorzellen, zirkulierende Tumor-DNA [ctDNA], Mutationen in DNA-Reparations-, Tumorsuppressorgenen oder im Gen für den Androgenrezeptor, lumbale vs basale Subtypen des Prostatakarzinoms) werden die Patientenpopulationen, die für eine bestimmte Therapie am besten geeignet sind, besser charakterisieren und somit auch zahlenmäßig einschränken [29-32].

Weiterhin können sich veränderte Patientenpräferenzen auf Versorgungsanteile auswirken, z. B. weil Patienten Therapieoptionen mit einer guten Verträglichkeit und der Aussicht auf eine Lebensverlängerung präferieren werden.

Andererseits wird es aufgrund von Patientenpräferenzen oder Arztpräferenzen auch Entscheidungen gegen eine Docetaxel-Therapie und für andere Therapieoptionen bzw. für eine Teilnahme an einer klinischen Studie geben.

Die Marktentwicklung mit der damit einhergehenden etwaigen Verschiebung von Versorgungsanteilen sowie die Änderung in den Patientenpräferenzen bzw. Arztpräferenzen sind jedoch schwierig zu prognostizieren.

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.

Eine genaue Quantifizierung der zu erwartenden Versorgungsanteile sowie deren Entwicklung ist derzeit nicht möglich, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Möglicherweise werden in der Versorgungsrealität nur ein Teil der infrage kommenden Patienten mit Darolutamid + ADT + Docetaxel behandelt werden. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Änderung der Versorgungsanteile die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten pro Patient nicht verändern wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen

berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Grundlage für die Angaben zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch und zusätzliche bzw. sonstige GKV-Leistungen der in Abschnitt 3.3 beschriebenen Arzneimittel bilden die jeweiligen Fachinformationen. Der Apothekenabgabepreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der WEBAPO[®] LAUER-Taxe (Stand 01. Februar 2023) entnommen. Zudem wurde der G-DRG-Fallpauschalen-Katalog Version 2023 zur Informationsbeschaffung herangezogen.

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. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA[®] 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Februar 2023.
2. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Profact[®] Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat, Stand der Information: März 2020.
3. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. Fachinformation Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: März 2022.
4. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex[®] 10,8 mg Implantat, Stand der Information: März 2022.
5. Hexal AG. Fachinformation Leuprore[®] HEXAL[®] 1-Monatsdepot 3,6 mg Implantat, Stand der Information: Juni 2022.
6. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm[®] 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, Stand der Information: Mai 2022.
7. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin[®] LA 22,5 mg, Stand der Information: November 2021.
8. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: März. 2022.
9. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Erleada[®] 60 mg Filmtabletten, Stand der Information: Dezember 2022.
10. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Abirateron Zentiva 500 mg Filmtabletten, Stand der Information: März 2022.
11. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk). aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2023., Stand: 24.11. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg->

- [system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232](#). [Zugriff am: 20.02.2023]
12. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten, Stand der Information: Mai 2022.
 13. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis 5 mg Tabletten, Stand der Information: März 2022.
 14. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednisolon acis 5 mg Tabletten, Stand der Information: Oktober 2021.
 15. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Profact® pro injektion/ Profact® nasal, Stand der Information: August 2021.
 16. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation ELIGARD™ 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: Juli 2022.
 17. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 11,25 mg, Stand der Information: November 2021.
 18. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 3,75 mg, Stand der Information: November 2021.
 19. Statistisches Bundesamt-Destatis. Erstergebnisse des Mikrozensus 2021- Körpermaße nach Altersgruppen: Männer, Stand 13. Oktober. 2022. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-maenner.html?nn=210456#Fussnote1>. [Zugriff am: 22.02.2023]
 20. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
 21. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname, Stand: 01.02. 2023. Verfügbar unter: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbeträge-und-Zuzahlungen/Festbeträge/_node.html;jsessionid=B211B897A438C034B487F204DEBA67DB.intranet662. [Zugriff am: 07.02.2023]
 22. GKV-Spitzenverband. Basisfallwert: Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2022.pdf. [Zugriff am: 31.05.2022]
 23. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März. 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf. [Zugriff am: 23.02.2023]
 24. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.02.2023]
 25. Bayer AG. Berechnung des Verbrauchs und der Jahrestherapiekosten, Stand der Information: 01.02. 2023.

26. Ho MY, Mackey JR. Presentation and management of docetaxel-related adverse effects in patients with breast cancer. *Cancer Manag Res.* 2014;6:253-9.
27. Shimoyama M, Murata Y, Sumi KI, Hamazoe R, Komuro I. Docetaxel induced cardiotoxicity. *Heart.* 2001;86(2):219.
28. Springermedizin. Prophylaxe und Therapie von Komplikationen der systemischen Tumorthherapie. 2023. Verfügbar unter: https://www.springermedizin.de/emedpedia/uroonkologie/prophylaxe-und-therapie-von-komplikationen-der-systemischen-tumorthherapie?epediaDoi=10.1007%2F978-3-662-54652-9_26. [Zugriff am: 22.02.2023]
29. Zhao SG, Chang SL, Erho N, Yu M, Lehrer J, Alshalalfa M, et al. Associations of Luminal and Basal Subtyping of Prostate Cancer With Prognosis and Response to Androgen Deprivation Therapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1663-72.
30. Matsumura N, Fujita K, Nishimoto M, Minami T, Tahara H, Yoshimura K, et al. Current status and future perspectives of the managements of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *World J Urol.* 2022.
31. Chen K, Kostos L, Azad AA. Future directions in systemic treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *World J Urol.* 2022.
32. Aggarwal R, Rydzewski NR, Zhang L, Foye A, Kim W, Helzer KT, et al. Prognosis Associated With Luminal and Basal Subtypes of Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1644-52.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den entsprechenden Abschnitten aus der aktuell gültigen Fachinformation von NUBEQA[®] mit Stand Februar 2023 entnommen [1].

Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen und überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Die Behandlung mit Darolutamid ist bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen.

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

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Patienten mit mHSPC sollten die Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel beginnen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Der erste von 6 Behandlungszyklen mit Docetaxel sollte innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Darolutamid-Behandlung verabreicht werden. Die Empfehlungen in der Produktinformation von Docetaxel sollten eingehalten werden. Die Behandlung mit Darolutamid ist bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen, selbst wenn ein Docetaxel-Zyklus aufgeschoben, unterbrochen oder abgebrochen wird.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, ist diese nachzuholen, sobald sich der Patient vor dem nächsten vorgesehenen Einnahmezeitpunkt daran erinnert. Der Patient sollte nicht zwei Dosen zusammen einnehmen, um die versäumte Einnahme zu ersetzen.

Dosisanpassung

Falls bei einem Patienten eine toxische Wirkung vom Schweregrad ≥ 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung in Zusammenhang mit Darolutamid auftritt (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), sollte die Behandlung unterbrochen oder die Dosierung auf 300 mg zweimal täglich reduziert werden bis sich die Symptome verbessern. Die Behandlung kann danach mit einer Dosis von 600 mg zweimal täglich fortgesetzt werden.

Eine Dosisreduktion auf weniger als 300 mg zweimal täglich wird nicht empfohlen, weil die Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), die keine Hämodialyse erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die verfügbaren Daten zur Pharmakokinetik von Darolutamid bei mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt.

Darolutamid wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Darolutamid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

NUBEQA ist zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen als Ganzes zu einer Mahlzeit geschluckt werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Gegenanzeigen

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

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Nierenfunktionsstörung

Die verfügbaren Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind begrenzt.

Da die Exposition erhöht sein kann, sollten diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Die verfügbaren Daten von Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Darolutamid nicht untersucht.

Da die Exposition erhöht sein kann, sollten diese Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Kürzlich aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankung

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten, einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/ instabiler Angina pectoris, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation und symptomatischer Herzinsuffizienz, waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Darolutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen.

Wenn NUBEQA verordnet wird, sollten Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich dieser Erkrankungen entsprechend den geltenden Leitlinien behandelt werden.

Erhöhungen der Lebertransaminasen

Im Falle von Erhöhungen der Lebertransaminasen, die auf eine idiosynkratische arzneimittelinduzierte Leberschädigung im Zusammenhang mit Darolutamid hinweisen, setzen Sie die Behandlung mit Darolutamid dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die Anwendung von starken CYP3A4- und P-gp-Induktoren während der Behandlung mit Darolutamid kann zu einer verminderten Plasmakonzentration von Darolutamid führen und

wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte ein alternatives Arzneimittel mit geringerem Potential, CYP3A4 oder P-gp zu induzieren, in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Die Patienten sind bzgl. Nebenwirkungen von BCRP-, OATP1B1- und OATP1B3-Substraten zu überwachen, da die gleichzeitige Verabreichung von Darolutamid einen Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Substrate bewirken kann.

Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin sollte vermieden werden, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung in der Anamnese und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), sollten Ärzte vor Beginn einer Behandlung mit NUBEQA das Nutzen-Risiko-Verhältnis, einschließlich des Potentials für Torsade-de-Pointes, abschätzen.

Angaben zu sonstigen Bestandteilen

NUBEQA enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Darolutamid

CYP3A4- und P-gp-Induktoren

Darolutamid ist ein Substrat von CYP3A4 und P-Glycoprotein (P-gp).

Die Anwendung von starken und moderaten CYP3A4-Induktoren und P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Phenytoin und Rifampicin) während der Behandlung mit Darolutamid wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar. Bei gleichzeitiger Anwendung sollte ein alternatives Arzneimittel ohne oder mit nur schwacher Induktion von CYP3A4 oder P-gp in Erwägung gezogen werden.

Die wiederholte Verabreichung von Rifampicin (600 mg), einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, mit einer Einzeldosis Darolutamid (600 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer Abnahme der mittleren Exposition (AUC₀₋₇₂) um 72% und zu einer Abnahme der C_{max} von Darolutamid um 52%.

CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Darolutamid ist ein Substrat von CYP3A4, P-gp und dem *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP).

Bei Verabreichung von CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-Inhibitoren ist keine klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten. Darolutamid kann zusammen mit CYP3A4-, P-gp- oder BCRP-Inhibitoren gegeben werden. Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit einem kombinierten P-gp- und starkem CYP3A4-Inhibitor erhöht die Darolutamid-Exposition, dies könnte das Risiko von Darolutamid-Nebenwirkungen erhöhen. Es wird empfohlen, Patienten häufiger auf Darolutamid-Nebenwirkungen hin zu überwachen und die Darolutamid-Dosis nach Bedarf zu ändern.

Die Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich an Tag 1 und einmal täglich an den 7 folgenden Tagen), einem starken CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitor, mit einer Einzeldosis Darolutamid (600 mg an Tag 5 zu einer Mahlzeit) führte zu einer 1,7-fachen Zunahme der mittleren Exposition (AUC₀₋₇₂) und einem 1,4-fachen Anstieg der C_{max} von Darolutamid.

UGT1A9-Inhibitoren

Darolutamid ist ein Substrat von UGT1A9.

Bei Verabreichung von UGT1A9-Inhibitoren ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten.

Darolutamid kann zusammen mit UGT1A9-Inhibitoren verabreicht werden.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab, dass die gleichzeitige Verabreichung von UGT1A9-Inhibitoren mit Darolutamid zu einer 1,2-fachen Expositionszunahme (AUC₀₋₇₂) gegenüber Darolutamid führte.

Docetaxel

Bei Patienten mit mHSPC führte die Anwendung von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Darolutamid (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Wirkungen von Darolutamid auf andere Arzneimittel

Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3

Darolutamid hemmt das Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und die organischen Anion-Transporterpolypeptide (OATP) 1B1 und 1B3.

Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin sollte vermieden werden, es sei denn, es ist keine therapeutische Alternative verfügbar. Es sollte eine andere Begleitmedikation mit schwächerer Hemmung von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 in Erwägung gezogen werden.

Die Verabreichung von Darolutamid (600 mg zweimal täglich über 5 Tage) vor der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis Rosuvastatin (5 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer ca. 5-fachen Zunahme der mittleren Exposition (AUC) und der C_{max} von Rosuvastatin.

Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit anderen BCRP-Substraten sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Die gleichzeitige Gabe von Darolutamid kann einen Anstieg der Plasmakonzentrationen anderer begleitend verabreichter Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 (z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin) bewirken. Es wird daher empfohlen, die Patienten bzgl. Nebenwirkungen der Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 zu überwachen. Darüber hinaus sind bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Darolutamid die entsprechenden Empfehlungen in den Produktinformationen dieser Substrate zu beachten.

P-gp-Substrate

Bei Verabreichung von P-gp-Substraten ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten. Darolutamid kann zusammen mit P-gp-Substraten (z. B. Digoxin, Verapamil oder Nifedipin) gegeben werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Darolutamid und dem sensitiven P-gp-Substrat Dabigatranetexilat ergab keinen Anstieg der Exposition (AUC und C_{max}) gegenüber Dabigatran.

CYP3A4-Substrate

Darolutamid ist ein schwacher Induktor von CYP3A4.

Bei Verabreichung eines CYP-Substrates ist keine klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkung zu erwarten. Darolutamid kann zusammen mit CYP-Substraten (z. B. Warfarin, L-Thyroxin, Omeprazol) gegeben werden.

Die Verabreichung von Darolutamid (600 mg zweimal täglich über 9 Tage) vor der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis des sensitiven CYP3A4-Substrats Midazolam (1 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer Abnahme der mittleren Exposition (AUC) und der C_{max} von Midazolam um 29 % bzw. 32 %. Bei klinisch relevanten Konzentrationen bewirkte Darolutamid in vitro keine Hemmung des Stoffwechsels ausgewählter CYP-Substrate.

Docetaxel

Bei Patienten mit mHSPC führte die Anwendung von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel zu keinen klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Docetaxel (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder von Arzneimitteln, die Torsade-de-Pointes verursachen können, sorgfältig abgewogen werden. Hierzu zählen Arzneimittel wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin und Antipsychotika (z. B. Haloperidol).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (siehe Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

NUBEQA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen(siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation)*Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten mit

- nmCRPC, die Darolutamid erhalten, sind Fatigue/ Erschöpfungszustände (15,8 %).
- mHSPC, die Darolutamid in Kombination mit Docetaxel erhalten, sind Ausschlag (16,6 %) und Hypertonie (13,8 %).

Weitere Informationen zur Sicherheit bei der Anwendung von Darolutamid in Kombination mit anderen Arzneimitteln sind der Produktinformation der einzelnen Arzneimittel zu entnehmen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit nmCRPC unter der Behandlung mit Darolutamid beobachtet wurden, sind in Tabelle 3-17 aufgeführt. Nebenwirkungen, die bei Patienten mit mHSPC unter der Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel beobachtet wurden, sind Tabelle 3-18 zu entnehmen.

Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse angegeben. Sie werden nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeitskategorien sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-17: Nebenwirkungen, die in der ARAMIS-Studie berichtet wurden^a

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig
Herzerkrankungen		Ischämische Herzerkrankung ^b Herzinsuffizienz ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag ^d
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerzen in einer Extremität Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems Frakturen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue/Erschöpfungszustände ^e	
Untersuchungen ^f	Neutrophilenzahl verringert Bilirubin im Blut erhöht AST erhöht	
<p>a: Die mediane Expositionsdauer betrug bei Patienten, die mit Darolutamid behandelt wurden, 14,8 Monate (Spanne: 0,0 bis 44,3 Monate) und 11,0 Monate (Spanne: 0,1 bis 40,5 Monate) bei Patienten, die Placebo erhielten.</p> <p>b: Umfasst Arteriosklerose der Koronararterien, koronare Herzerkrankung, Koronararterienverschluss, Stenose der Koronararterien, akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie.</p> <p>c: Umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, Stauungsinsuffizienz, kardiogenen Schock.</p> <p>d: Umfasst Ausschlag, makulösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Erythem, Dermatitis.</p> <p>e: Umfasst Fatigue sowie Asthenie, Lethargie und Unwohlsein.</p> <p>f: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. Die Inzidenz beruht auf Werten, die als auffällige Laborwerte berichtet wurden.</p>		

Tabelle 3-18: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit mHSPC unter der Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel in der ARASENS-Studie berichtet wurden^{a, b}

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ^c	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag ^{d, e}	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Frakturen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie
Untersuchungen ^f	Neutrophilenzahl verringert Bilirubin im Blut erhöht ALT erhöht AST erhöht	

a: Die mediane Expositionsdauer betrug bei Patienten, die mit Darolutamid+Docetaxel behandelt wurden, 41,0 Monate (Spanne: 0,1 bis 56,5 Monate) und 16,7 Monate (Spanne: 0,3 bis 55,8 Monate) bei Patienten, die Placebo+Docetaxel erhielten.

b: Die Inzidenzen der Nebenwirkungen sind möglicherweise nicht nur Darolutamid allein zuzuschreiben, sondern könnten teilweise auch auf die in Kombination angewendeten Arzneimittel zurückzuführen sein.

c: Umfasst Hypertonie, erhöhten Blutdruck, hypertensiven Notfall.

d: Umfasst Ausschlag, Medikamentenausschlag, erythematösen Ausschlag, folliculären Ausschlag, makulösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, Ausschlag mit Juckreiz, pustulösen Ausschlag, blasigen Hautausschlag, Erythem, Dermatitis.

e: Die Inzidenz war in den ersten 6 Behandlungsmonaten am höchsten.

f: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03. Die Inzidenz beruht auf Werten, die als auffällige Laborwerte berichtet wurden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lebertransaminasen erhöht

In klinischen Studien zu Darolutamid wurde über Fälle idiosynkratischer arzneimittelinduzierter Leberschäden mit Anstiegen vom Schweregrad 3 und 4 der Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) auf das ≥ 5 -Fache und ≥ 20 -Fache der Obergrenze des Normwerts (ULN) berichtet, darunter ein Fall von erhöhten Transaminasen bei gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf das 3-Fache ULN. Die Zeit bis zum Auftreten lag zwischen 1 Monat und 10,5 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Darolutamid. Nach Absetzen von Darolutamid waren die ALT- und AST-Erhöhungen reversibel. Für spezifische Empfehlungen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

*Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC)**Fatigue*

Fatigue/ Erschöpfungszustände wurden von 15,8% der mit Darolutamid behandelten Patienten und von 11,4% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Ereignisse bis zum 3. Schweregrad wurden von 0,6% der mit Darolutamid behandelten Patienten und von 1,1% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten der Patienten trat Fatigue (ohne Asthenie, Lethargie oder Unwohlsein) auf (12,1% der mit Darolutamid behandelten Patienten und 8,7% der mit Placebo behandelten Patienten).

Frakturen

Frakturen traten bei 4,2% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 3,6% der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Ischämische Herzkrankheit und Herzinsuffizienz

Eine ischämische Herzkrankheit trat bei 3,2% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 2,5% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Ereignisse vom Schweregrad 5 traten bei 0,3% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,2% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Herzinsuffizienz trat bei 1,9% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,9% der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Neutrophilenzahl verringert

Bei 19,6% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 9,4% der mit Placebo behandelten Patienten wurde eine verringerte Neutrophilenzahl als auffälliger Laborwert berichtet. Die mediane Zeit bis zum Nadir betrug 256 Tage. Die auffälligen Laborwerte waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2. Eine verringerte Neutrophilenzahl vom Grad 3 und 4 wurde bei 3,5% bzw. 0,5% der Patienten berichtet. Die Behandlung mit Darolutamid wurde bei lediglich einem Patienten aufgrund von Neutropenie dauerhaft abgesetzt. Die Neutropenie war bei 88% der Patienten entweder vorübergehend oder reversibel und nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden.

Bilirubin im Blut erhöht

Bei 16,4% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 6,9% der mit Placebo behandelten Patienten wurde ein erhöhter Bilirubinspiegel als auffälliger Laborwert berichtet. Die Episoden waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2, nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden und nach dem Absetzen von Darolutamid reversibel. Ein erhöhter Bilirubinspiegel 3. Grades wurde bei 0,1% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Im Darolutamid-Arm betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten erhöhten Bilirubins 153 Tage, und die mittlere Dauer der ersten Episode betrug 182 Tage. Bei keinem der Patienten wurde die Behandlung mit Darolutamid aufgrund eines erhöhten Bilirubinspiegels abgesetzt.

AST erhöht

Bei 22,5% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 13,6% der mit Placebo behandelten Patienten wurde ein erhöhter AST-Wert als auffälliger Laborwert berichtet. Die Episoden waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2, nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden und nach dem Absetzen von Darolutamid reversibel. Ein AST-Anstieg 3. Grades wurde bei 0,5% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,2% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Im Darolutamid-Arm betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten eines erhöhten AST-Wertes 258 Tage, und die mittlere Dauer der ersten Episode betrug 118 Tage. Bei keinem der Patienten wurde die Behandlung mit Darolutamid aufgrund eines AST-Anstiegs abgesetzt.

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Hypertonie

In der ARASENS-Studie wurde bei 13,8 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten und bei 9,4 % der Patienten, die Placebo+Docetaxel erhielten, über Hypertonie berichtet.

Den Berichten zufolge trat eine Hypertonie vom Schweregrad 3 bei 6,4 % der Patienten, die mit Darolutamid+Docetaxel behandelt wurden, auf im Vergleich zu 3,5 % der Patienten unter der Behandlung mit Placebo+Docetaxel. Ein Patient in jedem Behandlungsarm hatte eine Hypertonie vom Schweregrad 4.

Im Arm mit Darolutamid+Docetaxel wurde über einen Fall einer Hypertonie vom Schweregrad 5 mit Arteriosklerose vom Schweregrad 5 berichtet. Dieser Patient wies eine langjährige Anamnese mit Hypertonie und Rauchen auf, und der Fall trat mehr als 3 Jahre nach Beginn der Behandlung mit Darolutamid auf. In beiden Behandlungsarmen wurden Hypertonieereignisse häufiger bei Patienten gemeldet, bei denen anamnestisch keine Hypertonie bekannt war.

Frakturen

Frakturen traten bei 7,5 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten und bei 5,1 % der mit Placebo+Docetaxel behandelten Patienten auf.

Neutrophilenzahl verringert

Bei 50,6 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten und bei 45,5 % der mit Placebo+Docetaxel behandelten Patienten wurde eine verringerte Neutrophilenzahl als auffälliger Laborwert berichtet. Eine Verringerung der Neutrophilenzahl vom Schweregrad 3 und 4 wurde bei 34,4 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten und bei 31,4 % der mit Placebo+Docetaxel behandelten Patienten berichtet. In beiden Behandlungsarmen war das Auftreten einer verringerten Neutrophilenzahl und einer Neutropenie in den ersten Monaten der Behandlung am höchsten, danach nahmen Häufigkeit und Schweregrad der Ereignisse ab.

Bilirubin im Blut erhöht

Bei 19,6 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten und bei 10,0 % der mit Placebo+Docetaxel behandelten Patienten wurde ein erhöhter Bilirubinspiegel als auffälliger Laborwert berichtet. Die Ereignisse waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2. Ein erhöhter Bilirubinspiegel 3. oder 4. Grades wurde bei 0,5 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten und bei 0,3 % der mit Placebo+Docetaxel behandelten Patienten berichtet.

ALT und AST erhöht

Bei 42,3 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten und bei 38,0 % der mit Placebo+Docetaxel behandelten Patienten wurde ein erhöhter Wert für Alaninaminotransferase (ALT) als auffälliger Laborwert berichtet. Bei 43,9 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten und bei 39,3 % der mit Placebo+Docetaxel behandelten Patienten wurde ein erhöhter Wert für Aspartataminotransferase (AST) als auffälliger Laborwert berichtet. ALT und AST Anstiege waren überwiegend vom Schweregrad 1. ALT-Anstiege 3. und 4. Grades wurden bei 3,7 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten berichtet sowie bei 3,0 % der Patienten, die mit Placebo+Docetaxel behandelt wurden. AST-Anstiege 3. und 4. Grades wurden bei 3,6 % der mit Darolutamid+Docetaxel behandelten Patienten berichtet sowie bei 2,3 % der Patienten, die mit Placebo+Docetaxel behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation)

Die höchste klinisch untersuchte Dosis von Darolutamid betrug 900 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1800 mg. Bei dieser Dosis wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet.

Unter Berücksichtigung der sättigbaren Resorption (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) und fehlenden Hinweisen auf eine akute Toxizität ist nicht zu erwarten, dass die Einnahme einer höheren als der empfohlenen Dosis von Darolutamid toxische Wirkungen nach sich zieht.

Bei Einnahme einer höheren als der empfohlenen Dosis kann die Behandlung mit Darolutamid wie geplant mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden.

Es gibt kein spezifisches Antidot für Darolutamid und die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den 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.

Anhang II-B der deutschsprachigen (EU) Produktinformation (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) weist auf die eingeschränkte ärztliche Verschreibungspflicht von NUBEQA[®] hin [2]. Die Behandlung sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms begonnen und überwacht werden [1].

Anhang II-C gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von NUBEQA[®] wieder [2]. Folgende Bedingungen und Auflagen sind formuliert:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

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

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den 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.

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

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den 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.

Die folgenden Angaben bezüglich der Maßnahmen zur Risikominimierung zu Darolutamid (BAY 1841788) entstammen der für die Zulassung von Darolutamid bei der EMA eingereichten Version 4.1 des EU Risk-Management-Plans (RMP) vom 09. Februar 2023 [3] sowie der zur Zeit der Berichtlegung des vorliegenden Dossiers ebenfalls im EPAR auf der Homepage der EMA dazu veröffentlichten Zusammenfassung [4].

Risiken im Zusammenhang mit dem Arzneimittel und Aktivitäten zur Minimierung oder weiteren Charakterisierung der Risiken

Zu NUBEQA[®] sind zum derzeitigen Zeitpunkt keine wichtigen identifizierten Risiken bekannt. Alle bislang identifizierten Risiken werden nicht als wichtig eingestuft und im Rahmen der folgenden routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung behandelt:

- spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zur korrekten Anwendung, finden sich in der Packungsbeilage und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics, SmPC), die sich an Patienten und medizinisches Fachpersonal richten;
- der rechtliche Status des Medikaments - die Art und Weise der Bereitstellung des Medikaments an den Patienten (z. B. mit oder ohne Verschreibung) kann dazu beitragen, dessen Risiken zu minimieren.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden Informationen über Nebenwirkungen kontinuierlich erhoben und regelmäßig analysiert, einschließlich der Bewertung des periodischen Nutzen-Risiko-Bewertungsberichts/ des regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts, damit gegebenenfalls sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen stellen routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten dar.

Falls wichtige Informationen, welche die sichere Anwendung von NUBEQA[®] beeinträchtigen können, noch nicht verfügbar sind, sind diese unter „fehlende Informationen“ im Folgenden aufgeführt.

Risikomanagement

In Tabelle 3-19 ist eine Übersicht zu den Sicherheitsproblemen dargestellt.

Tabelle 3-19: Übersicht der Sicherheitsprobleme

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen infolge erhöhter Exposition bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit bedeutsamer kardiovaskulärer Vorerkrankung Krebserzeugendes Potenzial
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
Quelle: EU-RMP NUBEQA [®] V4.1, Part II: Module SVIII - Summary of the safety concerns	

Pharmakovigilanzplan

Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen

Keine wichtigen identifizierten Risiken wurden mit NUBEQA[®] in Verbindung gebracht. Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten sind für die wichtigen potenziellen Risiken und fehlenden Informationen von NUBEQA[®] vorhanden und werden, wie in den entsprechenden Pharmakovigilanz-Verfahren bei Bayer beschrieben, durchgeführt. Diese Routinetätigkeiten schließen die Erhebung, Nachverfolgung, Auswertung und beschleunigte Meldung von Einzelfallberichten, das laufende Überwachen und die Signaluntersuchung sowie die Erstellung von regelmäßigen Nutzen-Risiko-Bewertungsberichten/ regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten ein.

Follow-up-Fragebögen zu spezifischen Nebenwirkungen

Es gibt gezielte Follow-up-Fragebögen zu NUBEQA[®]:

- Fragebogen zum Einsatz bei Patienten mit Leberfunktionsstörung in der Vorgeschichte

- Fragebogen zum Einsatz bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung in der Vorgeschichte
- Fragebogen bei Herzerkrankungen
- Fragebogen zum Karzinogenitätspotenzial

Andere Arten routinemäßiger Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Aktualisierungen zu wichtigen potenziellen Risiken und fehlenden Informationen werden in jedem regelmäßigen Nutzen-Risiko-Bewertungsbericht/regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht vorgelegt, falls neue sicherheitsrelevante Information während der Berichtsperiode eingeht.

Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine zusätzlichen Pharmakovigilanz-Maßnahmen für NUBEQA®.

Übersichtstabelle zu zusätzlichen Pharmakovigilanz-Maßnahmen

Tabelle 3-20: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fällig am
Kategorie 1 – Auferlegte verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen für die Marktzulassung sind.				
Keine				
Kategorie 2 – Auferlegte verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen darstellen.				
Keine				
Kategorie 3 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Keine				
Quelle: EU_RMP NUBEQA® V4.1, Part III, Table III.1: Ongoing and planned Pharmacovigilance Activities				

Maßnahmen zur Risikominimierung

In Tabelle 3-21 findet sich eine Darstellung der routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung nach wichtigen identifizierten Risiken.

Tabelle 3-21: Tabellarische Darstellung wichtiger Risiken und fehlender Informationen sowie aller routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung

Wichtiges potenzielles Risiko Unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgrund erhöhter Exposition bei Patienten mit schwerer und mäßiger Leberfunktionsstörung	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko	Es ist unklar, ob Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zur allgemeinen Zielpopulation unter Exposition gegenüber Darolutamid ein höheres Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen haben.

und dem Arzneimittel	<p>Patienten mit aktiver viraler Hepatitis, aktivem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), chronischer Lebererkrankung oder mit Screening-Werten von Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Transaminase (AST) $\geq 2,5x$ ULN, Gesamtbilirubin $\geq 1,5x$ ULN (ausgenommen Patienten mit der Diagnose Gilbert-Syndrom) waren nicht für den Einschluss in die pivotale Phase-III-Studien 17712 (ARAMIS) und 17777 (ARASENS) geeignet.</p> <p>Basierend auf den Daten mit Einzeldosen bei Nicht-Krebspatienten wurde bei 9 Probanden mit mäßiger Leberschädigung im Vergleich zu 10 gesunden Probanden (Studie 17721, unter Verwendung des Child-Pugh-Kategorisierungssystems für Leberfunktionsstörung), die in Alter und Körpergewicht übereinstimmten, ein 1,9-facher Anstieg der Darolutamid-Exposition AUC(0-48) beobachtet.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen • Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p><u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Anwendung bei Patienten mit relevanter kardiovaskulärer Vorerkrankung	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>Die ADT-assoziierten Veränderungen der Körperzusammensetzung, der Lipide und der Insulinsensitivität stehen im Verdacht, das Risiko für Diabetes und kardiovaskuläre Störungen bei Prostatakrebspatienten zu erhöhen. Dennoch ist die allgemeine Evidenz widersprüchlich und der Zusammenhang zwischen ADT und kardiovaskulären Störungen bleibt unklar.</p> <p>Patienten mit kürzlich (in den letzten 6 Monaten) erlittenem Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/instabiler <i>Angina pectoris</i>, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation, symptomatischer Herzinsuffizienz der <i>New York Heart Association</i> (NYHA)-Klasse III oder IV waren von den pivotalen klinischen Studien 17712 (ARAMIS) und 17777 (ARASENS) ausgeschlossen.</p> <p>Es ist unklar, ob Patienten mit kürzlich aufgetretenen relevanten kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Störungen (Progression) in Verbindung mit einer Darolutamid-Exposition haben.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten 6 Monaten, einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/instabiler <i>Angina pectoris</i> , koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation und symptomatischer Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß <i>New York Heart Association</i> (NYHA).

Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung • Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <p><u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine
Wichtiges potenzielles Risiko: Krebserzeugendes Potenzial	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>In den zulassungsrelevanten klinischen Phase-3-Studien ARAMIS (Studie 17712) und ARASENS (Studie 17777) wurde ein leichtes zahlenmäßiges Ungleichgewicht nur bei der Inzidenz aller sekundären Primärmalignome im Darolutamid + Docetaxel-Arm im Vergleich zum Placebo + Docetaxel-Arm in Studie 17777 beobachtet. Nach Berücksichtigung der Behandlungsdauer waren die Expositions-adjustierten Inzidenzraten (EAIR, exposure adjusted incidence rate) pro 100 Patientenjahre jedoch in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (1,4 im Darolutamid + Docetaxel-Arm und 1,3 im Placebo + Docetaxel-Arm).</p> <p>Die nicht-klinischen Sicherheitsdaten von Darolutamid deuten nicht auf ein karzinogenes Potenzial hin. Die Ergebnisse von Studien zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden mit einem Vielfachen bis zum 4- bis 5-Fachen der therapeutischen Exposition, ergaben keine Anzeichen von Off-Target Toxizität oder proliferativer Gewebeläsionen, die auf ein Risiko für sekundäre Neoplasien nach längerer Behandlung mit Darolutamid hinweisen.</p> <p>Zudem zeigte Darolutamid keine Genotoxizität in vitro und in vivo.</p> <p>In der pivotalen, 26-wöchigen Karzinogenitätsstudie an 001178-T (hemizygoten) RasH2-Mäusen, denen Darolutamid oral verabreicht wurde, wurden keine durch Darolutamid bedingte Effekte bezüglich der Inzidenz oder Art der Neoplasien beobachtet. Bei der maximal erreichbaren Dosis von 1.000 mg/kg/Tag betrug die Exposition das 0,9 bis 1,3-Fache der klinischen Exposition beim Menschen bei einer therapeutischen Dosis von 600 mg zweimal täglich.</p> <p>Zusammenfassend konnte für Darolutamid bis zur höchsten Dosis, die in der Karzinogenitätsstudie verabreicht wurde, kein krebserzeugendes Potenzial beobachtet werden. Unter Berücksichtigung der Darolutamid-Exposition in dieser Studie, die im Bereich der klinischen Exposition liegt, kann diese Studie das potenzielle Risiko der Karzinogenität nicht vollständig ausschließen.</p> <p>In 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien an Ratten mit anderen Androgenrezeptor-Inhibitoren der zweiten Generation aus derselben pharmakologischen Klasse wie Darolutamid wurden neoplastische Veränderungen beobachtet, deren Relevanz für den Menschen unklar ist.</p>
Risikofaktoren und Risikogruppen	Zu den Risikofaktoren gehören, wie in der Literatur beschrieben, Strahlung, Tabakkonsum, Alkoholkonsum, ein hoher Body-Mass-Index und ein hoher Nüchtern-Plasmaglukose-Wert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> • Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener</u></p>

	<u>spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine <u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u> <ul style="list-style-type: none"> NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <p>Keine</p>
Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation :</u> Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u> Fachinformation <ul style="list-style-type: none"> Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung <u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u> <ul style="list-style-type: none"> NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> <ul style="list-style-type: none"> Keine
Quelle: EU RMP NUBEQA® V4.1, Part VI, IIB– Summary of important risks, S.104 ff	

Entwicklungsplan nach der Zulassung

Es sind keine Studien für NUBEQA® nach der Zulassung notwendig.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den 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.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen von den 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.

Die Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung stammen aus der gültigen Fachinformation [1], dem Anhang II zum EPAR [2, 4] sowie dem EU Risk Management Plan [3].

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. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Februar 2023.
2. Bayer AG. Produktinformation (EU) zu NUBEQA® (Darolutamid) inkl. Anhänge I + II zum European Public Assessment Report (EPAR); Stand: Januar 2023.
3. Bayer AG. EU Risk Management Plan (RMP) - NUBEQA®; BAY 1841788 (Darolutamide); No. 4.1; Date of Report: 09.Februar 2023.
4. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) für NUBEQA®.Stand: Januar 2023.

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 3-22 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 3-22 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 3-22: 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)

Nicht zutreffend.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

In der aktuell gültigen Fachinformation von NUBEQA[®] mit Stand Februar 2023 sind keine ärztlichen Leistungen zu dessen Anwendung aufgeführt [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, 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 3-22 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Februar 2023.