

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (XtandiTM)

Astellas Pharma GmbH

Modul 3 A

*Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem
kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit
asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach
Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine
Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	46
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	60
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	86
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über Substanzen, die in Deutschland zur Behandlung des mCRPC zugelassen sind.....	16
Tabelle 3-2: Übersicht der Leitlinienempfehlungen für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC	19
Tabelle 3-3: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland [Robert Koch-Institut (RKI) 2012a, Robert Koch-Institut (RKI) 2013]	26
Tabelle 3-4: Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) bis zum Jahr 2020.....	27
Tabelle 3-5: Änderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der Sterbefälle über die nächsten 5 Jahre	28
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-7: Bevölkerungszahlen 2011 und 2012 nach Bundesländern [Statistisches Bundesamt (Destatis) 2013]	30
Tabelle 3-8: Berechnung der Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	32
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	58
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	60
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten der erwarteten Versorgungsanteilen von Enzalutamid....	69
Tabelle 3-19: Nebenwirkungen, die in klinischen Phase III-Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind	82
Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken (Quelle: [European Medicines Agency (EMA) 2014])	87

Tabelle 3-21: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan (Quelle: [European Medicines Agency (EMA) 2014]) 88

Tabelle 3-22: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung (Quelle: [Astellas Pharma GmbH 2014b, European Medicines Agency (EMA) 2014])..... 89

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht über den Krankheitsverlauf und die Therapiemöglichkeiten in den jeweiligen Erkrankungsstadien (Modifiziert nach [Kohli 2010])	12
Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1999 – 2010 [Robert Koch-Institut (RKI) 2013]	24
Abbildung 3: Anzahl der Neuerkrankungen nach Altersgruppen [Robert Koch-Institut (RKI) 2012a]	25
Abbildung 4: Auf IMS Health/DPM [®] (Stand: 09/2014) basierende Darstellung der monatlich verkauften Packungen von Zytiga [®] , Xtandi [™] und Jevtana [®] nach ihrer Markteinführung in Deutschland. [IMS Health 2014b]	65

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUA	<i>American Urological Association</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
C _{max}	Spitzenplasmaspiegel
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CYP	<i>Cytochrome P</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
Destatis	Statistisches Bundesamt
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	γ-Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMR	Verhältnis der geometrischen Mittel
GnRH	<i>Gonadotropin –Releasing Hormone</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
IU	<i>International Unit</i>
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>
LVEF	linksventrikuläre Auswurfraction
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Milligramm
MRP2	<i>Multidrug Resistance-Associated Protein 2</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OCT1	<i>Organic Cation Transporter 1</i>
OAT3	<i>Organic Anion Transporter 3</i>
OATP1B1	<i>Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1</i>
PFS	Progressionsfreies Überleben
P-gp	P-glycoprotein
PSA	prostata-spezifisches Antigen
PXR	Pregnan-X-Rezeptors
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	<i>Tumor / Node / Metastasis</i>
UGT	Uridin 5' diphospho Glucuronosyltransferase
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WHO	<i>World Health Organization</i>

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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist“ [Astellas Pharma GmbH 2014] wählt Astellas das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßige Vergleichstherapie.

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. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 25.11.2013 statt (Beratungsanforderung 2013-B-095). [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013] Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 25.11.2013 zu folgendem Ergebnis:

„Für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation*

oder gegebenenfalls

- die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)*

oder

- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.*

Die Geschäftsstelle erläutert, dass der Ausgangspunkt das vorliegende Anwendungsgebiet war, das Patienten mit asymptomatischen oder mild symptomatischen Krankheitsverlauf nach Progression unter konventioneller Androgenentzugstherapie umfasst, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird dabei die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.“ [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

Auf Nachfrage seitens Astellas erläuterte die Geschäftsstelle des G-BA, dass die genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien als gleichwertig anzusehen seien und der pharmazeutische Unternehmer daraus frei wählen könne.

Astellas stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Im vorliegenden Dossier möchte die Astellas Pharma GmbH den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „...das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.“ darlegen.

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 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für die Benennung und Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 18.12.2013 (Beratungsanforderung 2013-B-095) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

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 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-095 vom 18.12.2013. 2013.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation sind erwachsene Männer mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf des mCRPC nach Versagen einer ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Vorsteherdrüse des Mannes. Es stellt die häufigste Krebserkrankung bei Männern dar und ist die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern. [Robert Koch-Institut (RKI) 2013] Die Ursachen der Prostataerkrankung sind bis heute weitgehend unklar. Das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, steigt z. B. mit zunehmendem Alter und bei familiärer Disposition. [Leitzmann 2012, Wirth 2014] Über 80 % der betroffenen Männer haben bei Diagnose ein Lebensalter von 60 Jahren überschritten. [Robert Koch-Institut (RKI) 2010a] Einen Überblick über den Krankheitsverlauf und die Therapiemöglichkeiten gibt Abbildung 1.

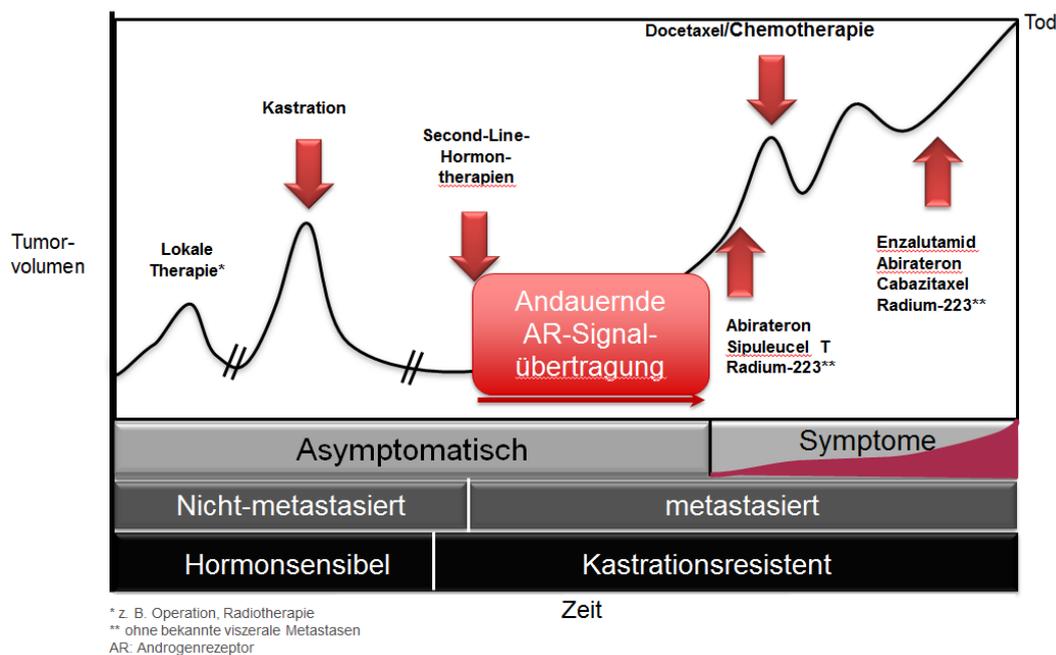


Abbildung 1: Übersicht über den Krankheitsverlauf und die Therapiemöglichkeiten in den jeweiligen Erkrankungsstadien (Modifiziert nach [Kohli 2010])

Wichtigste Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom sind die TNM-Klassifikation, das prostataspezifische Antigen (PSA-Wert) sowie der *Gleason-Score*. [Buhmeida 2006]

Die Einstufung von Ausdehnung und Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms wird nach der sogenannten TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien vorgenommen. Dabei steht „T“ für die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, „N“ für die Beteiligung von Lymphknoten und „M“ für das Vorhandensein von Metastasen. Diese werden mit Buchstaben und Ziffern weiter präzisiert. Je nach Größe und Ausdehnung des Tumors wird unterschieden zwischen „Tumor klein und nicht tastbar“ (T1), „Tumor auf die Prostata lokal beschränkt“ (T2), „Tumor erstreckt sich über die Prostata kapsel hinaus“ (T3) und der „Tumor geht in andere Gewebe über“ (T4). [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014]

Das PSA ist ein Enzym, das vom Drüsenepithel der Prostata und den periurethralen Drüsen produziert wird und dem Ejakulat beigemischt ist. Seine Bildung wird von Androgenen gesteuert. Ein hoher PSA-Wert gilt als Hinweis auf krankhafte Veränderungen der Prostata (gut – oder bösartige). [Ozcan 2009] Ein Karzinom kann jedoch bei jedem Wert – auch bei normalen Werten – vorliegen. Trotzdem besitzt der PSA-Wert klinische Relevanz für die Beurteilung von Therapieansprechen bzw. Therapieerfolg bei bestehendem Prostatakarzinom. [Wirth 2014]

Neben der TNM-Klassifizierung kann der Tumor auch durch andere Einstufungssysteme beschrieben werden. [Mohler 2014] Der *Gleason-Score* wird zur histologischen Beurteilung verwendet und gibt auf der Basis einer mikroskopischen Untersuchung den Entdifferenzierungsgrad des Tumorgewebes an (Grad 1 am besten differenzierte Tumoren und Grad 5 am schlechtesten differenzierte Tumoren). Ein hoher Wert geht mit einer schlechteren Prognose einher. [Humphrey 2004]

Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom (Stadium T1-2 N0 M0) kann bei langsam progredientem Verlauf über einige Jahre unbemerkt bestehen. Die Überlebenschancen werden mit 93 % (Stand: 2010) über fünf Jahre bzw. 76 % (Zeitraum 2000 – 2002) über zehn Jahre angegeben. [Gondos 2007, Robert Koch-Institut (RKI) 2013]

Die Therapie hängt maßgeblich vom Stadium der Erkrankung ab. Beim metastasierten Prostatakarzinom stellt eine hormonablativ Therapie den Standard dar. Da das Tumorstadium durch Androgene beeinflusst wird, werden Hormontherapeutika mit dem Ziel eingesetzt, das zirkulierende Testosteron unter Kastrationsniveau (< 50 ng / dl) zu senken. Diese sogenannte Androgenprivations-therapie (ADT) kann durch die Entfernung der Hoden (chirurgische Kastration) oder durch die Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten (medikamentöse Kastration) erfolgen. [Mottet 2014]

Kommt es im weiteren Verlauf zu einer Ausdehnung des Tumors (lokal fortgeschrittenes Stadium mit oder ohne lymphogene Metastasierung (T3-4 N0 / N1 M0) oder mit systemischer Metastasierung (M1)), können klinische Symptome auftreten. Bei weiterem Fortschreiten der

Erkrankung wird das Prostatakarzinom nach ca. weiteren 20-30 Monaten resistent gegenüber der durchgeführten Therapie. Das Prostatacarcinom wird kastrationsresistent.

Nach der Leitlinie der *European Association of Urology* (EAU) ist ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom folgendermaßen definiert [Mottet 2014] :

- Testosteronserumspiegel < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l) plus entweder:
- Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 Werte davon müssen > 50 % über dem Nadir liegen und > 2 ng/ml.

oder

Radiographische Progression: Neuauftreten von ≥ 2 Knochenmetastasen oder Vergrößerung von Weichteilmastasen nach *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien. [Eisenhauer 2009]

Die Zielpopulation verspürt noch keine starken Einschränkungen durch fehlende Symptomatik bzw. haben nur leichte Symptome. Diese sind vor allem auf die durch die Prostatavergrößerung assoziierten Probleme, wie Verengung der Harnröhre, Verbleib von Restharn in der Harnblase oder Beschwerden und Schmerzen beim Wasserlassen zurückzuführen. Aber auch die Metastasen können zur milden Symptomatik führen. Das Prostatakarzinom metastasiert hauptsächlich ossär. Symptome der Knochenmetastasen können z. B. Knochenschmerzen oder Frakturen sein. Neben diesen spezifischen Symptomen sind im fortgeschrittenen Stadium einer Krebserkrankung auch allgemeine Einschränkungen wie Leistungsabfall, Appetit- und Gewichtsverlust möglich. Psychologische Symptome wie Depressionen und Angstzustände, auch in Bezug auf Chemotherapien, sind keine Seltenheit. [Sharpley 2011]

Bei den Patienten liegt somit eine Metastasierung vor. Die Erkrankung schränkt den Patienten jedoch noch nicht ein, unter anderem da der Patient keine bis nur sehr geringe Schmerzen verspürt. Aufgrund dessen steht bei diesen Patienten oft noch keine Chemotherapie im Vordergrund und deren Einsatz sollte weiter hinausgezögert werden.

Es liegt hierbei eine palliative Therapiesituation vor. Ziele der Therapie sind „*die Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen.*“ [Wirth 2014]

Der therapeutische Bedarf unter Berücksichtigung der vorhandenen Therapieoptionen wird im folgenden Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, 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 Angabe von Quellen.

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Für das Jahr 2014 prognostiziert das Robert Koch-Institut (RKI) 70.100 Neuerkrankungen. [Robert Koch-Institut (RKI) 2013] Insgesamt stellt die Erkrankung die dritthäufigste krebsbezogene Todesursache bei Männern dar und ist jährlich für mehr als 12.500 Sterbefälle verantwortlich. [Robert Koch-Institut (RKI) 2013]

Das Prostatakarzinom durchläuft klassischerweise verschiedene Stadien (siehe Abschnitt 3.2.1), an denen sich die individuelle Krebsbehandlung orientiert. Für mild symptomatische und asymptomatische Patienten im Stadium des mCRPC nach Versagen einer ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, gibt es bisher keinen therapeutischen Standard. Die Gruppe der asymptomatischen Patienten befindet sich dabei in einer noch frühen Phase des mCRPC mit vorwiegend niedrigem PSA-Wert und keinen oder nur geringen tumorbedingten Schmerzen, während die Gruppe im mild symptomatischen Stadium im Krankheitsverlauf bereits etwas weiter fortgeschritten ist. Aktuell erfolgt in diesem Stadium eine sekundäre Hormonmanipulation oder ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der ADT, wobei die Evidenzlage für beide Optionen widersprüchlich ist. Im Gegensatz zu einem späteren symptomasierten Einsatz ist der Vorteil einer frühen Chemotherapie bei asymptomatischen Patienten nicht erwiesen. [Wirth 2014] Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird für asymptomatische oder mild symptomatische mCRPC-Patienten neben einem abwartenden Verhalten auch Abirateronacetat, Docetaxel oder Sipuleucel-T empfohlen. [Wirth 2014] Die EAU-Leitlinie empfiehlt auch hier schon Enzalutamid. [Mottet 2014] Als weitere Therapieoption ist Sipuleucel-T in der EU zugelassen und seit 01. Oktober 2014 in der Lauer-Taxe aufgeführt. [Dendreon Corporation 2014] Radium-223 ist eine Therapieoption für symptomatische CRPC-Patienten mit Knochenmetastasen. [Mottet 2014, Wirth 2014] Der Zustand des mild oder asymptomatischen mCRPCs kann unter Umständen Monate bis Jahre andauern, ohne dass eine tumorbedingte Symptomatik auftritt. Erst im weiteren Verlauf der Erkrankung mit zunehmender Metastasierung kommt es zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität z. B. durch Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Lymphödeme oder Depressionen. In diesem Stadium werden eine Chemotherapie oder symptomorientierte Therapien empfohlen. [Wirth 2014] Die Lebensqualität der Patienten wird in der Regel durch die toxischen Wirkungen der Chemotherapie weiter relevant beeinträchtigt, weshalb diese soweit wie möglich hinaus gezögert werden sollte. Das Ziel der Therapie für Patienten im asymptomatischen und mild symptomatischen Stadium des mCRPC ist somit „die

Verlängerung der Überlebenszeit, die Linderung von Symptomen, die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität, sowie die Vermeidung von Komplikationen.“ [Wirth 2014]

Die Entscheidung für eine Therapie des Prostatakarzinoms erfolgt in Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsstadium des Patienten. Im Folgenden werden die Therapiemöglichkeiten für das mCRPC dargestellt.

Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die zugelassenen Substanzen.

Tabelle 3-1: Übersicht über Substanzen, die in Deutschland zur Behandlung des mCRPC zugelassen sind

Substanz	Anwendung laut Fachinformation
Abirateronacetat	ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. • zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. [Janssen-Cilag GmbH 2014]
Cabazitaxel	JEVTANA ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. [Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013b]
Docetaxel	TAXOTERE ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt. [Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2013a]
Enzalutamid	Xtandi ist angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. [Astellas Pharma GmbH 2014]

Substanz	Anwendung laut Fachinformation
Estramustin	ESTRACYT®: Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms. [Pfizer Pharma GmbH 2013]
Mitoxantron	Onkotrone®: Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glukokortikoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist. [Baxter Oncology GmbH 2010]
Radium-223	Xofigo wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. [Bayer Pharma AG 2013]
Sipuleucel-T	Provenge ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. [Dendreon UK Limited 2013]

Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: [Wirth 2014]

Eine Heilung kann in diesem Stadium des Prostatakarzinoms nicht erreicht werden. Es handelt sich um eine palliative Behandlungssituation.

In der aktualisierten deutschen S3-Leitlinie werden zur Therapie des progredienten asymptomatischen kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ein Abwarten unter Fortsetzen der bestehenden ADT oder eine sekundäre Hormonmanipulation, wenn kein bildgebender Nachweis von Metastasen vorliegt, empfohlen. (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 4).

Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischen mCRPC kann unter Aufklärung des Patienten zu Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Therapie angeboten werden. (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 4).

Für eine Therapieumstellung stehen Abirateronacetat (Empfehlungsgrad B, Evidenzlevel 1+), Docetaxel (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 1+) und Sipuleucel-T (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 1+) zur Verfügung. Dabei soll jedoch der Patient aufgeklärt werden, dass unter Abirateronacetat keine Verlängerung der Überlebenszeit gezeigt werden konnte, dass die Therapie mit Docetaxel mit stärkeren Nebenwirkungen einhergeht und Sipuleucel-T zwar zu

einer Verlängerung der Überlebenszeit aber nicht der progressionsfreien Überlebenszeit und nicht zu einer biochemischen oder bildgebenden Remission führt.

Empfehlungen anderer Leitlinien

Exemplarisch werden im folgenden Abschnitt die Empfehlungen anderer wichtiger Fachgesellschaften dargestellt, die in Deutschland Beachtung finden.

Die Leitlinie der EAU empfiehlt ähnlich wie die deutsche S3-Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der ADT. Bei symptomatischen mCRPC-Patienten wird eine Chemotherapie mit Docetaxel angeraten, während bei asymptomatischen Patienten individuell und nach Abschätzung besonderer Risikofaktoren zu entscheiden sei. So wird eine Behandlung mit Enzalutamid (Empfehlungsgrad C, Evidenzlevel 2b) und Abirateronacetat (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 2b) nach Hormontherapie und vor Einsatz einer Chemotherapie empfohlen. Docetaxel selbst erhält den Empfehlungsgrad A und das Evidenzlevel 1a. Da bisher keine prädiktiven Marker existieren, kann keine eindeutige Empfehlung für das effektivste Medikament gegeben werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 3). Enzalutamid und Abirateronacetat werden zudem als Zweitlinientherapie nach einer Docetaxeltherapie empfohlen (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1a). [Mottet 2014]

Die Leitlinie des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) von 2014 empfiehlt für symptomatische Patienten mit mCRPC eine Docetaxel-haltige Chemotherapie. Dabei wird nicht ausgeschlossen, dass asymptomatische Patienten mit schnell ansteigendem PSA-Wert ebenfalls von einer Chemotherapie profitieren können. In diesem Zusammenhang weisen die Autoren jedoch darauf hin, dass es durch die Therapie zu substantiellen Nebenwirkungen kommen kann, die zum Aussetzen der Chemotherapie führen können. [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014]

Die *European Society for Medical Oncology* (ESMO) empfiehlt für mCRPC-Patienten den Einsatz weiterer Hormontherapien. Bei Patienten, die auf das Fortführen der ADT nicht ansprechen, und Patienten mit schwerer Symptomatik sei eine Verabreichung von Docetaxel alle drei Wochen angeraten. Bei bestehender Progression nach der Chemotherapie sollen Enzalutamid oder Abirateronacetat eingesetzt werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel II). [Horwich 2013]

In der Leitlinie des *National Comprehensive Cancer Networks* (NCCN) von 2014 sind neben einer Immuntherapie mit Sipuleucel-T auch Enzalutamid, Abirateronacetat und Docetaxel die empfohlenen Mittel der Kategorie 1 im Stadium des asymptomatischen Chemotherapie-naiven mCRPC. Hierbei muss jedoch die Metastasierung beachtet werden. Für eine Therapie mit Sipuleucel-T dürfen keine Lebermetastasen vorliegen. Abirateronacetat sowie Radium-223 werden nur für Patienten ohne viszerale Metastasen in der höchsten Kategorie (1) empfohlen. Wobei für Radium-223 symptomatische Knochenmetastasen vorliegen müssen. Für Patienten mit viszeralen Metastasen erhält Abirateronacetat, aufgrund fehlender Daten, die Empfehlung 2A. Enzalutamid sowie Docetaxel werden jeweils für Patienten mit bzw.

ohne viszerale Metastasen mit der Kategorie 1 empfohlen. Bezüglich Docetaxel wird ergänzt, dass dies normalerweise für asymptomatische Patienten nicht eingesetzt werde, aber bei einem schnellen Fortschreiten der Erkrankung oder einem Vorliegen viszeraler Metastasen ohne Symptomatik in Betracht gezogen werden könne. Als Alternativen für Patienten ohne viszerale Metastasen nennen die Autoren eine sekundäre Hormontherapie (Antiandrogen, Antiandrogenentzug, Ketoconazol, Kortikosteroide, Evidenzkategorie 2A) oder die Teilnahme an klinischen Studien. Auch für Patienten mit viszeralen Metastasen ist der Einschluss in klinischen Studien eine Alternative (Kategorie 2A) sowie andere Chemotherapien, wie z.B. Mitoxantron (Kategorie 2A). [Mohler 2014]

Die *American Urological Association* (AUA) hat im Jahr 2014 ein Amendment zu ihrer Leitlinie zum CRPC aus 2013 veröffentlicht. Dabei wird zwischen nicht-metastasierendem und metastasierendem CRPC und zwischen Patienten mit und ohne Symptomatik unterschieden. Insgesamt gibt die AUA Empfehlungen zu sechs verschiedenen Patiententypen (Index 1-6). Der Patiententyp mit dem Index 2 entspricht dabei dem asymptomatischen oder mild symptomatischen mCRPC ohne vorherige Chemotherapie. Die AUA rät diesbezüglich zu einer Therapie mit Abirateronacetat + Prednison, Docetaxel oder Sipuleucel-T (Evidenzgrad A – Abirateronacetat, Evidenzgrad B – Docetaxel und Sipuleucel-T). Sofern eine der genannten Therapien nicht angewandt werden kann, empfiehlt die AUA eine weitere ADT (Evidenzgrad C). [Cookson 2014]

Tabelle 3-2: Übersicht der Leitlinienempfehlungen für Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem mCRPC

Leitlinie	Empfehlung
AWMF [Wirth 2014]	<p>Patienten mit kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer, progredienter Erkrankung ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen soll ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT angeboten werden. (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 4)</p> <p>Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter, asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung unter ADT kann unter Aufklärung über Nutzen und Nebenwirkungen eine Umstellung der Behandlung angeboten werden. Die spezifischen Voraussetzungen und Nebenwirkungen der Therapien sollen dabei berücksichtigt werden. (Empfehlungsgrad 0, Evidenzlevel 4)</p> <p>Wenn sich ein Patient mit asymptomatischen oder mild symptomatischen progredientem mCRPC gegen ein abwartendes Verhalten und für eine Therapieumstellung entscheidet, soll eine Therapie mit Abirateronacetat, Docetaxel oder Sipuleucel-T angeboten werden. (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1+)</p>

Leitlinie	Empfehlung
EAU [Mottet 2014]	<ul style="list-style-type: none"> • abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der ADT • Behandlung mit Enzalutamid (Empfehlungsgrad C, Evidenzlevel 2b) oder Abirateronacetat (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 2b) nach Hormontherapie • Für eine Hormontherapie oder Chemotherapie bei asymptomatischen Patienten kann keine eindeutige Empfehlung abgegeben werden (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 3)
NICE [National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014]	<p>Asymptomatische Patienten mit schnell ansteigendem PSA-Wert können von einer Chemotherapie profitieren, jedoch kann es durch die Therapie zu substantiellen Nebenwirkungen kommen, die zum Aussetzen der Chemotherapie führen können</p> <p>(Empfehlungsgrad A)</p>
ESMO [Horwich 2013]	<ul style="list-style-type: none"> • Einsatz weiterer Hormontherapien • für Patienten, die auf das Fortführen der ADT nicht ansprechen, und Patienten mit schwerer Symptomatik sei eine Verabreichung von Docetaxel alle drei Wochen angeraten <p>(Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel II)</p>
NCCN [Mohler 2014]	<ul style="list-style-type: none"> • Für asymptomatische Patienten ohne viszerale Metastasen wird Enzalutamid, Abirateronacetat oder Docetaxel empfohlen (Kategorie 1) • eine Chemotherapie mit Docetaxel wird normalerweise nicht bei asymptomatischen Patienten ohne viszerale Metastasen eingesetzt, kann aber bei schnellem Fortschreiten der Erkrankung bzw. viszerale Metastasen ohne Symptome in Betracht gezogen werden • für asymptomatische oder minimal symptomatische Patienten ohne Lebermetastasen wird Sipuleucel-T empfohlen (Kategorie 1) • für Patienten ohne viszerale Metastasen aber symptomatischen Knochenmetastasen wird Radium-223 empfohlen (Kategorie 1) • für asymptomatische Patienten mit viszerale Metastasen wird Docetaxel oder Enzalutamid empfohlen (Kategorie 1) • Alternativen sind: eine sekundäre Hormontherapie (Evidenzkategorie 2B) oder die Teilnahme an klinischen Studien. (Evidenzkategorie 2B).

Leitlinie	Empfehlung
AUA [Cookson 2014]	<ul style="list-style-type: none"> • Therapie mit Abirateronacetat + Prednison, Docetaxel oder Sipuleucel-T (Evidenzgrad A – Abirateronacetat, Evidenzgrad B – Docetaxel und Sipuleucel-T) • sofern eine der genannten Therapien nicht angewandt werden kann, wird eine weitere ADT empfohlen (Evidenzgrad C)

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Leitlinien übereinstimmend eine Empfehlung für ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT oder eine Hormonmanipulation zur Behandlung des mCRPC mit asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf geben. Vor dem Beginn einer Chemotherapie ist eine weitere Hormontherapie eine mögliche Option. Die Empfehlungsgrade sind jedoch von unterschiedlicher bzw. teils schwacher Evidenz. Alternativ empfehlen drei Leitlinien auch die Behandlung mit Abirateronacetat.

Zwar sind, wie oben ausführlich dargestellt, mit Abirateronacetat und Sipuleucel-T derzeit zwei neue Medikamente in der hier relevanten Indikation in Deutschland verfügbar, jedoch bleibt noch immer ein großer therapeutischer Bedarf bestehen. Dies spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien wider.

Im Gegensatz zum G-BA Beschluss, in dem Abirateronacetat ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, u. a. aufgrund einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer zugesprochen wird, wird in der EAU- sowie der deutschen S3-Leitlinie, kein Überlebensvorteil aufgeführt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, Mottet 2014, Wirth 2014] Daneben wurden in der Studie COU-AA-302 Patienten mit viszeralem Metastasen ausgeschlossen. [Ryan 2013] Abirateronacetat muss abhängig von der Mahlzeit eingenommen werden. Zur Abschwächung der Nebenwirkungen, die aus dem Wirkansatz resultieren, muss zu einer Therapie mit Abirateronacetat auch Prednison oder Prednisolon verabreicht werden. Jedoch können Kortikosteroide beim Patienten zusätzlich Nebenwirkungen hervorrufen.

Anders als bei Abirateronacetat wird unter einer Therapie mit Sipuleucel-T in den Leitlinien eine Verlängerung der Überlebenszeit als Vorteil herausgestellt. Jedoch führt die Behandlung nicht zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie nicht zu einem relevanten biochemischen oder bildgebenden Ansprechen. [Wirth 2014] Ebenso wie bei der COU-AA-302-Studie, die den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Abirateronacetat in der prä-Chemotherapie Indikation erbracht hat, wurden Patienten mit viszeralem Metastasen auch in der IMPCAT-Studie mit Sipuleucel-T ausgeschlossen. Dies wird in der Indikation der Zulassung ersichtlich. [Dendreon UK Limited 2013] Die Verabreichung und Herstellung von Sipuleucel-T ist im Gegensatz zu der oralen Darreichungsform von Abirateronacetat und Enzalutamid aufwändiger. So muss sich der Patient mehrfach einem Leukapherese-Verfahren unterziehen. Zum einen um mononukleäre Zellen für die Herstellung des Wirkstoffes zu gewinnen und zum anderen als Vorbehandlung

der Infusion mit Sipuleucel-T. Dem Patienten muss 3 mal ca. alle 2 Wochen Sipuleucel-T injiziert werden. Während der 60-minütigen Infusion von Sipuleucel-T treten häufig Infusionsreaktionen bei den Patienten auf. Daher wird eine Vorbehandlung des Patienten mit Paracetamol und einem Antihistaminikum 30 Minuten vor Verabreichung von Sipuleucel-T empfohlen. Die Infusion muss im klinischen Rahmen, in dem Wiederbelebungsgeräte jederzeit verfügbar sind, erfolgen. [Dendreon UK Limited 2013]

Unter der dritten Therapieoption mit Docetaxel - einer zytotoxischen Chemotherapie, die in allen Leitlinien abgebildet ist, ist mit stärkeren Nebenwirkungen zu rechnen. [Mottet 2014, Wirth 2014] Eine gute Toleranz der verabreichten Therapien sowie eine Verbesserung der Lebensqualität sind für Patienten in diesem Stadium des Prostatakarzinoms, die vor einem langen Therapieverlauf stehen, jedoch von besonderer Bedeutung. Eine klare Empfehlung, wann ein Patient eine Chemotherapie erhalten sollte und wann ein Patient für eine andere Therapie in Frage kommt, kann bisher nicht aus den Leitlinien entnommen werden. [Mottet 2014, Wirth 2014]

Eine Therapie mit Radium-223 ist prinzipiell vor Chemotherapie und nach einem Versagen einer ADT zugelassen, jedoch schließt die Indikation nur Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen ein und Patienten mit viszeralen Metastasen aus. In den Leitlinien wird Radium-223 daher auch in einem späteren Stadium – symptomatisches mCRPC – empfohlen. [Bayer Pharma AG 2013, Wirth 2014] Damit ist nicht das im vorliegenden Dossier diskutierte Indikationsgebiet abgedeckt. Der G-BA bescheinigte Radium-223 keinen Zusatznutzen für Patienten mit dem Therapieziel einer Lebensverlängerung im Vergleich zu Docetaxel. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014]

Da nicht alle Patienten gleich gut auf eine Substanz ansprechen sowie wirkstoffspezifische Unverträglichkeiten bestehen können, besteht auch deshalb weiterhin ein therapeutischer Bedarf.

Enzalutamid wird oral einmal täglich verabreicht und stellt daher ebenso wie Abirateronacetat eine ambulante Therapieoption dar. Infusionsbedingte Nebenwirkungen, wie unter Sipuleucel-T, sind nicht zu erwarten. Ein Vorteil gegenüber Abirateronacetat besteht darin, dass es unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann. Außerdem ist eine Komedikation, wie bei Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon, nicht erforderlich. Steroidbedingte Nebenwirkungen treten bei den Enzalutamid-behandelten Patienten in der Folge seltener auf. In die PREVAIL-Studie wurden, im Gegensatz zu den Studien zu Abirateronacetat und Sipuleucel-T, auch Patienten mit viszeralen Metastasen eingeschlossen. Enzalutamid ist somit der erste neuere Wirkstoff, der die Wirksamkeit und Sicherheit bei diesen Patienten untersuchte. In der Studie zeigte Enzalutamid, neben den anderen Wirksamkeitsparametern, die in Modul 4 dargestellt sind, eine hohe PSA-Ansprechrage sowie ein gutes Ansprechen auf die Weichteilmastasen. [Beer 2014]

Enzalutamid bietet daher für Patienten im Stadium des mild und asymptomatischen mCRPC eine weitere Behandlungsoption, die es ermöglicht, das Fortschreiten der Erkrankung bei

guter Lebensqualität so weit wie möglich hinauszuzögern, und die dabei das Gesamtüberleben verlängert.

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 Fach- und Gebrauchsinformation 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.

Daten zur Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen und Sterbefälle sowie zur Prävalenz stehen aus verschiedenen Quellen zur Verfügung. Diese Daten unterliegen jedoch aufgrund geographischer und demographischer Unterschiede einer großen Variation. [World Health Organization (WHO) 2003] Um den deutschen Versorgungskontext darzustellen, wird im Folgenden auf die Daten des RKI zurückgegriffen.

Inzidenz

Die Daten des RKI in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) belegen, dass die Anzahl an Neuerkrankungen in Deutschland mit der Diagnose Prostatakarzinom (ICD-10 C61) seit Jahren stetig ansteigt. [Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2012b]

Im Zeitraum 1980 bis 2004 nahmen die absoluten Inzidenzzahlen um 240 % zu. Der erhebliche Anstieg ist vor allem auf spezifischere Screeningmethoden und gesetzliche Früherkennungsprogramme aber auch auf die demographische Entwicklung zurückzuführen. [Robert Koch-Institut (RKI) 2010a]

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

Nach einem sehr starken Anstieg der altersstandardisierten Erkrankungsrate (nach Europastandard) zwischen 1980 und 2004 (Zunahme um circa 150 %) erreichte diese in den letzten Jahren ein Plateau (2009: 111,6; 2010: 111,4 und Prognose 2014: 111,4 Neuerkrankte je 100.000 Personen (Abbildung 2)). [Robert Koch-Institut (RKI) 2010a]

Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten,
ICD-10 C61, Deutschland 1999 – 2010
je 100.000 (Europastandard)

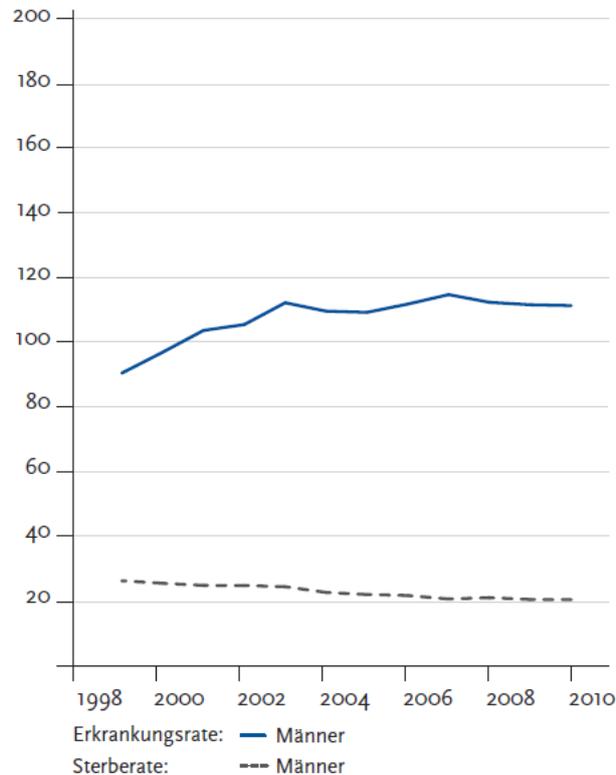


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1999 – 2010
[Robert Koch-Institut (RKI) 2013]

Für das Jahr 2014 prognostiziert das RKI eine Anzahl von 70.100 Neuerkrankungen. Der steigenden Anzahl an Neuerkrankungen steht eine rückläufige altersstandardisierte Sterberate gegenüber. Im Jahr 2010 wurden 12.676 Sterbefälle registriert. [Robert Koch-Institut (RKI) 2013]

Das Prostatakarzinom ist eine altersabhängige Erkrankung und tritt vor dem 50. Lebensjahr nur in einer sehr kleinen Anzahl von Fällen auf. Abbildung 3 fasst die Anzahl der Neuerkrankungen in den verschiedenen Altersklassen zwischen den Jahren 1999 und 2008 zusammen. Die Inzidenz steigt bis zu einem Alter von 70 Jahren kontinuierlich an und nimmt in der Folge wieder ab. Im Jahr 2008 traten die häufigsten Neuerkrankungen in der Altersgruppe der 65-69-Jährigen sowie der 70-74-Jährigen auf. Dementsprechend verhält sich auch das Risiko innerhalb der nächsten 10 Jahre an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Während das Risiko für einen Mann im Alter von 35 Jahren weniger als $< 0,1\%$ beträgt, steigt das Risiko im Alter von 65 Jahren auf $6,3\%$ an. [Robert Koch-Institut (RKI) 2012a, Robert Koch-Institut (RKI) 2013]

Neuerkrankungen

ICD-10 C61 (Prostata)

ROBERT KOCH INSTITUT



Männer

Jahr	Altersgruppen											Gesamt
	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	
1999	<5	29	260	603	3160	6860	7830	8723	6919	3029	3840	41270
2000	<5	57	261	788	3044	7215	8796	9657	7118	3550	3997	44500
2001	6	41	291	929	3011	7920	9582	9710	7438	3595	3620	46160
2002	9	53	340	1090	3171	9051	10454	10798	7382	4090	2967	49410
2003	9	79	361	1231	3670	9780	13091	11606	8502	4619	3015	55970
2004	<5	54	440	1340	3595	9501	13807	11548	8793	4950	2676	56720
2005	5	50	459	1469	3516	9108	14282	11952	9114	4887	2837	57690
2006	<5	75	500	1585	3882	8596	15403	12999	9885	4919	3041	60900
2007	9	101	505	1664	4370	8501	16411	14343	10101	5237	3245	64500
2008	9	66	539	1726	4464	8055	15493	14872	9582	5338	3289	63440

Abbildung 3: Anzahl der Neuerkrankungen nach Altersgruppen [Robert Koch-Institut (RKI) 2012a]

Prävalenz

Das RKI zeigt in seinen Berichten „Krebs in Deutschland 2007/2008 und 2009/2010“ sowie im Bericht „Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland – Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 – 2004“ stetig steigende Prävalenzzahlen. Während die Prävalenz zwischen 1990 und 2004 einem sehr starken prozentualen Anstieg unterlag (5-Jahres-Prävalenz: + 149 %; 10-Jahres-Prävalenz: + 164 %), hat dieser ab 2004 in seiner Stärke wieder abgenommen. Die 5-Jahres-Prävalenz ist zwischen 2004 (222.300 Erkrankte) und 2010 (279.000 Erkrankte) lediglich um etwa 26 % gestiegen, was einem jährlichen Wachstum von rund 4 % entspricht. Das RKI gibt für das Jahr 2010 eine 5-Jahres-Prävalenz von 279.000 Männern an, bei denen eine Prostatakrebsdiagnose bis zu 5 Jahren zurücklag. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für die Jahre 2009 – 2010 liegt bei 93 %. [Robert Koch-Institut (RKI) 2010a, Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2012b]

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 Angabe von Quellen.

Die Anzahl an Neuerkrankungen mit der Diagnose Prostatakarzinom (ICD-10 C61) nahm zwischen 1999 – 2010 um rund 60 % zu. Dies entspricht einer gemittelten Inzidenzrate von 4,4 % pro Jahr. Im selben Zeitraum lag die Anzahl der Sterbefälle zwischen 11.000 und 12.000 Fällen pro Jahr (Tabelle 3-3). [Robert Koch-Institut (RKI) 2012a, Robert Koch-Institut (RKI) 2013]

Tabelle 3-3: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland [Robert Koch-Institut (RKI) 2012a, Robert Koch-Institut (RKI) 2013]

Jahr	Inzidenz	Sterbefälle
1999	41.270	11.123
2000	44.500	11.107
2001	46.160	11.150
2002	49.410	11.422
2003	55.970	11.510
2004	56.720	11.135
2005	57.690	11.203
2006	60.900	11.577
2007	64.500	11.448
2008	63.440	12.134
2009	64.960	12.217
2010	65.830	12.676

Anhand der zuvor erwähnten Zahlen zur jährlichen Steigerung der Inzidenz (4,4 %) sowie der jährlichen Zuwachsrate der 5-Jahres-Prävalenz zwischen 2004 – 2010 (4 %) lassen sich die weiteren Prognosen der Inzidenz- und 5-Jahres-Prävalenz bis 2020 ableiten. Tabelle 3-4 fasst die Prognosen – unter der Annahme einer konstanten Anzahl an Sterbefällen – zusammen.

Tabelle 3-4: Änderung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) bis zum Jahr 2020

Jahr	Inzidenz	5-Jahres-Prävalenz
2010	65.830	279.000
2011	68.727	290.160
2012	71.750	301.766
2013	74.908	313.837
2014	78.203	326.391
2015	81.644	339.446
2016	85.237	353.024
2017	88.987	367.145
2018	92.903	381.831
2019	96.990	397.104
2020	101.258	412.988

Standard: Zahlen aus Quellen [Robert Koch-Institut (RKI) 2010a, Robert Koch-Institut (RKI) 2012a, Robert Koch-Institut (RKI) 2013, Robert Koch-Institut (RKI) 2010b]

Kursiv: Extrapolierte Werte basierend auf Steigerungsraten von 4,4 % für die Inzidenz und 4 % für die 5-Jahres-Prävalenz

Die extrapolierten Werte der Inzidenzen und 5-Jahres-Prävalenzen sind möglicherweise etwas zu hoch angesetzt. In seiner Prognose zur Inzidenz im Jahr 2014 geht das RKI lediglich von 70.100 Neuerkrankten aus. Es erwartet zwischen 2010 und 2014 eine geringere Steigerung von etwa 6,5 %, was einer Zunahme von 1,6 % pro Jahr entspricht. [Robert Koch-Institut (RKI) 2013]

Die annähernd konstante Anzahl von Sterbefällen zwischen 1999 – 2010 (Tabelle 3-3) lässt vermuten, dass Prävalenz und Inzidenz des mCRPC in den letzten Jahren trotz steigender Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms konstant blieben. Dieser Auffassung folgte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinen Nutzenbewertungen zu Enzalutamid und Abirateronacetat. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013]

Die Zulassungspopulation „Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist“ bildet eine spezielle Patientengruppe der mCRPC Population ab. Wie Abbildung 1 verdeutlicht, gliedert sich das Stadium der mCRPC in mehrere Phasen. Zu Beginn weisen die Patienten keine oder nur milde Symptome auf, welche nach weiterem Progress der Erkrankung in ein symptomatisches Stadium übergehen. Mit Ausprägung einer Symptomatik können die Patienten eine Chemotherapie erhalten. Da das mCRPC stetig verläuft, sofern die Patienten nicht altersbedingt versterben, ist von gleichbleibenden Inzidenzen und Prävalenzen

auszugehen. Wie oben beschrieben sind keine Faktoren bekannt, die die Entwicklung der Prävalenzen und Inzidenzen sowohl für das mCRPC als auch für die Zielpopulation in den nächsten Jahren maßgeblich beeinflussen könnten. Es wird somit von einer konstanten Anzahl an Patienten in den jeweiligen Teilpopulationen ausgegangen. Dies führt zu einer gleichbleibenden Zahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu einer gleichbleibenden Zahl an Todesfällen, wie in Tabelle 3-5 dargestellt.

Als Grundlage für die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird dabei die Spanne von 15.000 – 28.800 gesetzlich versicherten Patienten herangezogen, die der G-BA in seinem Beschluss vom 4. Juli 2013 zu Abirateronacetat im neuen Anwendungsgebiet festgelegt hat. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013] Da die erweiterten Zulassungsindikationen von Abirateronacetat und Enzalutamid identisch sind, verzichtet Astellas auf eine eigene Herleitung der Patienten in der Zielpopulation und veranschlagt die Spanne von 15.000 – 28.800 gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

Tabelle 3-5: Änderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der Sterbefälle über die nächsten 5 Jahre

Jahr	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Anzahl der Sterbefälle Prostatakarzinom
2014	15.000 – 28.800 ^a	12.676 ^b
2015	15.000 – 28.800	12.676
2016	15.000 – 28.800	12.676
2017	15.000 – 28.800	12.676
2018	15.000 – 28.800	12.676
2019	15.000 – 28.800	12.676

a: siehe Tabelle 3-6, [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]
b: Ausgangswert: Anzahl Sterbefälle Prostatakarzinom im Jahr 2010 [Robert Koch-Institut (RKI) 2013]

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: 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)
Enzalutamid (Xtandi)	17.328 – 33.270	15.000 – 28.800

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

Im Beschluss über eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) vom 13.08.2013 gibt der G-BA eine Spanne von 15.000 – 28.800 GKV-Patienten in der Zielpopulation an. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

In der erweiterten Indikation wird Enzalutamid ebenfalls zur „Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist“ eingesetzt. [Astellas Pharma GmbH 2014]

Da die Zulassungserweiterung von Enzalutamid dasselbe Anwendungsgebiet umfasst wie das erst jüngst durch den G-BA bewertete Dossier zur neuen Indikation von Abirateronacetat, muss folgend auch die Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen identisch sein.

Daher verzichtet Astellas auf eine eigene Herleitung der Patienten in der Zielpopulation und veranschlagt die Spanne von 15.000 – 28.800 gesetzlich versicherter Patienten in der Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

Grundlage für die Berechnung der Patienten (insgesamt) in der Zielpopulation sind die Bevölkerungszahlen vom Dezember 2012, entnommen aus einer Pressemitteilung des Statistischen Bundesamtes (Destatis), sowie die Statistik KF12Bund mit Stand vom Juli 2013 (Tabelle 3-8 – Zeilen 3 und 4). Um auf einen gleichen Zeitraum zurückzugreifen, wurden sowohl die Versichertendaten als auch die Bevölkerungszahlen aus dem Jahr 2012 gewählt. Die Versichertendaten lagen 2012 bei 69.704.000 Personen und die Bevölkerungszahl bei 80.523.700 Personen (Tabelle 3-7). [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2013, Statistisches Bundesamt (Destatis) 2013]

Tabelle 3-7: Bevölkerungszahlen 2011 und 2012 nach Bundesländern [Statistisches Bundesamt (Destatis) 2013]

Bevölkerungszahlen 2011 und 2012 nach Bundesländern				
Bundesland	Bevölkerung am		Veränderung insgesamt	
	31.12.2011	31.12.2012	in 1 000	in %
	in 1000			
Baden-Württemberg	10 512,4	10 569,1	56,7	0,5
Bayern	12 443,4	12 519,6	76,2	0,6
Berlin	3 326,0	3 375,2	49,2	1,5
Brandenburg	2 453,2	2 449,5	- 3,7	- 0,1
Bremen	652,2	654,8	2,6	0,4
Hamburg	1 718,2	1 734,3	16,1	0,9
Hessen	5 993,8	6 016,5	22,7	0,4
Mecklenburg-Vorpommern	1 606,9	1 600,3	- 6,6	- 0,4
Niedersachsen	7 774,3	7 779,0	4,7	0,1
Nordrhein-Westfalen	17 544,9	17 554,3	9,4	0,1
Rheinland-Pfalz	3 990,0	3 990,3	0,2	0,0
Saarland	997,9	994,3	- 3,6	- 0,4
Sachsen	4 054,2	4 050,2	- 4,0	- 0,1
Sachsen-Anhalt	2 276,7	2 259,4	- 17,3	- 0,8
Schleswig-Holstein	2 802,3	2 806,5	4,3	0,2
Thüringen	2 181,6	2 170,5	- 11,1	- 0,5
Deutschland	80 327,9	80 523,7	195,8	0,2
Früheres Bundesgebiet (ohne Berlin-West)	64 429,3	64 618,6	189,3	0,3
Neue Länder (ohne Berlin-Ost)	12 572,6	12 529,9	- 42,7	- 0,3

Demnach betrug im Jahr 2012 der Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung 86,6 % (Tabelle 3-8 – Zeile 5).

Auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde mittels der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sowie dem prozentualen Anteil an GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung geschlossen (Tabelle 3-8 – Zeilen 6 und 7). In Anlehnung an die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde ebenso eine Spanne gebildet.

Tabelle 3-8: Berechnung der Patienten in der Zielpopulation

Zeile	Bezeichnung	Wert	Quelle/Berechnung
1	GKV-Patienten in der Zielpopulation (Unterer Grenzwert)	15.000	G-BA Beschluss Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]
2	GKV-Patienten in der Zielpopulation (Oberer Grenzwert)	28.800	G-BA Beschluss Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]
3	Bevölkerung Deutschland 2012	80.523.700	Destatis [Statistisches Bundesamt (Destatis) 2013]
4	GKV-Versicherte 2012	69.704.000	KF12Bund [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2013]
5	Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung in 2012	86,56 %	(4) geteilt durch (3) multipliziert mit 100
6	Patienten in der Zielpopulation (Unterer Grenzwert)	17.328 ^a	(1) geteilt durch (5) multipliziert mit 100
7	Patienten in der Zielpopulation (Oberer Grenzwert)	33.270 ^a	(2) geteilt durch (5) multipliziert mit 100

a: Die Berechnungen wurden mit mindestens vier Nachkommastellen durchgeführt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Enzalutamid (Xtandi)	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	erheblich	15.000 – 28.800

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

Das vorliegende Dossier untersucht den Zusatznutzen von Enzalutamid zur medikamentösen Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Die Therapie mit Enzalutamid in dieser Patientengruppe zeigt in der Zulassungsstudie PREVAIL einen erheblichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Die Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf und wurde unter anderem aufgrund ihrer Größe und der Ergebnissicherheit als Beleg für den Zusatznutzen gewertet. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene – mit Ausnahme des Schmerzes und der Lebensqualität – war niedrig, für Subgruppen ergaben sich keine systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Ebene der Zulassungspopulation.

Der erhebliche Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum Abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation zeigt sich sowohl in einer Verlängerung des Überlebens und des radiographisch progressionsfreien Überlebens als auch in einer

Verzögerung des Auftretens von Schmerzen (gemessen als Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie), einer Verzögerung eines Einsatzes einer zytotoxischen Chemotherapie sowie einer verlängerten Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation. Das Sicherheitsprofil ergab vergleichbare und in mehreren Endpunkten bessere Ergebnisse für Enzalutamid gegenüber der Vergleichstherapie. Die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P und EQ-5D unterstützen durch ihre statistische Signifikanz die Ergebnisse der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte.

Die Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie der Sicherheit ergibt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation. (Modul 4A dieses Dossiers, Abschnitt 4.4.2).

Da die Studienpopulation ausschließlich Patienten aus dem für Enzalutamid zugelassenen Anwendungsgebiet beinhaltet, d. h. erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, ergibt sich aus den Studienergebnissen ein erheblicher Zusatznutzen für alle Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets von Enzalutamid. Dies bedeutet, dass die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet entspricht. Insofern ergibt sich, wie in Tabelle 3-6 dargestellt und im Beschluss des G-BA vom 13.08.2013 angegeben eine Spanne von 15.000 – 28.800 GKV-Patienten in der Zielpopulation, für welche ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013]

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. 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.

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

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1)

Die Darstellung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation basiert maßgeblich auf Quellen des Robert-Koch-Institutes (RKI), der deutschen S3-Leitlinie unter Federführung der DGU, des *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sowie den Ausführungen der *European Association of Urology* (EAU). Zur weiteren Beschreibung der Erkrankung, wurde in Literaturdatenbanken relevante Primär- und ggf. Sekundärliteratur gesichtet.

Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)

Die Beschreibung des therapeutischen Bedarfes stützt sich auf identifizierte Leitlinien aus einer Leitlinienrecherche. Da die Behandlung des Prostatakarzinoms einer ständigen Entwicklung unterliegt, wurde insbesondere auf nach 2010 publizierte Leitlinien Bezug genommen. Weiterhin wurde auf Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) sowie auf die Fachinformationen der im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel zurückgegriffen.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3)

Grundlage der Beschreibung des Abschnittes 3.2.3 waren die Daten des Robert-Koch-Institutes (RKI) in Zusammenarbeit mit der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zu Krebs in Deutschland aus dem Jahr 2007/2008 und 2009/2010 sowie zur Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland zwischen 1990 und 2010. Zusätzlich wurden ergänzende Daten zum Thema Prostatakarzinom aus einer Datenbankabfrage beim RKI herangezogen.

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

Zur Ermittlung der GKV-Patienten in der Zielpopulation bzw. der Patienten mit einem therapeutischen Zusatznutzen wurde Bezug auf den Beschluss des G-BA zur Änderung der Anlage der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) genommen.

Zentrale Quelle zur Ermittlung der Patienten in der Zielpopulation waren die Daten des Destatis Zensus 2013 sowie der Statistik KF12Bund mit Stand vom Juli 2013.

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. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2014.
2. Baxter Oncology GmbH. Onkotrone: Fachinformation [online]. Stand: 08.2010. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 17.02.2014]. 2010.
3. Bayer Pharma AG. Xofigo® 1000 kBq/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 29.04.2014]. 2013.
4. Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., Lortie, Y., Sternberg, C. N. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N. Engl. J. Med* 2014; 371(5): 424-33.
5. Buhmeida, A., Pyrhönen, S., Laato, M., Collan, Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn. Pathol.* 2006; 1:4.
6. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) - Kennzahlen und Faustformeln - [online]. Stand: 07.2013. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2013Bund_Juli_2013.pdf [Zugriff: 21.01.2014]. 2013.
7. Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline [online]. Stand: 04.2014. URL: <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf> [Zugriff: 18.09.2014]. 2014.
8. Dendreon Corporation. Dendreon Announces Plans to Make PROVENGE® Commercially Available in Europe [online]. Stand: 03.03.2014. URL: <http://investor.dendreon.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=829491> [Zugriff: 08.05.2014]. 2014.
9. Dendreon UK Limited. Provenge: Produktinformation [online]. Stand: 10.2013. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx_126572_de.pdf [Zugriff: 07.10.2014]. 2013.
10. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* 2009; 45(2): 228-247.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 04.07.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf [Zugriff: 18.09.2014]. 2013.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223-dichlorid [online]. Stand: 19.06.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2007/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_BAnz.pdf [Zugriff: 07.10.2014]. 2014.
13. Gondos, A., Arndt, V., Holleczeck, B., Stegmaier, C., Ziegler, H. et al. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *Int. J. Cancer* 2007; 121(2): 395-400.
14. Horwich, A., Parker, C., de Reijke, T., Kataja, V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24(Suppl. 6): vi106-vi114.
15. Humphrey, P. A. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod. Pathol.* 2004; 17(3): 292-306.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V [online]. Stand: 29.12.2011. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF [Zugriff: 22.07.2014]. 2011.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V [online]. Stand: 28.11.2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff: 01.04.2014]. 2013.
18. Janssen-Cilag GmbH. ZYTIGA® 250mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.11.2014]. 2014.
19. Kohli, M., Tindall, D. J. New developments in the medical management of prostate cancer. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85(1): 77-86.
20. Leitzmann, M. F., Rohrman, S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin. Epidemiol.* 2012; 4: 1-11.

21. Mohler, J. L., Armstrong, A. J., Higano, C. S., Rohren, E., Schaeffer, E. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline), Prostate Cancer Version 1.2015 [online]. Stand: 24.10.2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Zugriff: 11.12.2014]. 2014.
22. Mottet, N., Bastian, P. J., Bellmunt, J., van den Bergh, R. C. N., Bolla, M. et al. Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2014. URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf [Zugriff: 29.04.2014]. 2014.
23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Prostate Cancer: diagnosis and treatment. Clinical guideline. Full Guideline. [online]. Stand: 01.2014. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/cg175-prostate-cancer-full-guideline3> [Zugriff: 20.05.2014]. 2014.
24. Ozcan, T., Bozlu, M., Muslu, N., Gozukara, K. H., Seyis, S. et al. Elevation of the serum total and free prostate specific antigen levels after stent implantation in patients with coronary artery disease. Swiss Med. Wkly. 2009; 139(45-46): 672-675.
25. Pfizer Pharma GmbH. ESTRACYT®/ESTRACYT® 300 mg: Fachinformation [online]. Stand: 05.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 17.02.2014]. 2013.
26. Robert Koch-Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes [online]. Stand: 2010 .URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 20.05.2014]. 2010a.
27. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin (GEKID). Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe [online]. URL: <https://www.gbe-bund.de/pdf/KID2010.pdf> [Zugriff: 20.05.2014]. 2010b.
28. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Berlin (GEKID). Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe [online]. URL: <https://www.gbe-bund.de/pdf/KID2012.pdf> [Zugriff: 20.05.2014]. 2012b.
29. Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz und Sterbefälle Prostata CA [online]. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/datensaetze_gesamt_tabelle.html [Zugriff: 20.05.2014]. 2012a.
30. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe [online]. URL: <https://www.gbe-bund.de/pdf/KID2013.pdf> [Zugriff: 20.05.2014]. 2013.

31. Ryan, C. J., Smith, M. R., de Bono, J. S., Molina, A., Logothetis, C. J. et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(2): 138-148.
32. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. JEVTANA® 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 05.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 17.02.2014]. 2013a.
33. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. TAXOTERE® 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 17.02.2014]. 2013b.
34. Sharpley, C. F., Bitsika, V., Christie, D. R. The role of Melancholia in prostate cancer patients' depression. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 201.
35. Statistisches Bundesamt (Destatis). Pressemitteilung vom 27. August 2013 – 283/13. 80,5 Millionen Einwohner am Jahresende 2012 – Bevölkerungszunahme durch hohe Zuwanderung [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2013/08/PD13_283_12411pdf.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff: 21.01.2014]. 2013.
36. Wirth, M., Weißbach, L., Ackermann, R., Alberti, W., Albrecht, C. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, AWMF-Register-Nummer (034-022OL), Langversion 3.0 [online]. Stand: 09.2014. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_201409.pdf [Zugriff: 07.10.2014]. 2014.
37. World Health Organization (WHO). World Cancer Report [online]. Stand: 06.2003 URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2003/WorldCancerReport.pdf> [Zugriff: 20.05.2014]. 2003.

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, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Einmal täglich	Kontinuierlich	365
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie* oder LHRH-Analogon)		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutanes Depot	Kontinuierlich	28 bis 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutanes Depot	Kontinuierlich	28 bis 365
Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien				
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Dreimal täglich	Kontinuierlich	365
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutanes Depot	Kontinuierlich	28 bis 365
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Bicalutamid)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Einmal täglich	Kontinuierlich	365

+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutanes Depot	Kontinuierlich	28 bis 365
Abirateronacetat	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Einmal täglich	Kontinuierlich	365
+ Prednisolon		Einmal täglich	Kontinuierlich	365
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutanes Depot	Kontinuierlich	28 bis 365
Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Es ergeben sich keine Änderungen im Behandlungsmodus.				
<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>				

* Eine vorausgegangene Orchiektomie ist keine begleitende Maßnahme zur Therapie mit Enzalutamid, sodass sie in den Kosten nicht berücksichtigt wird. Siehe auch Erläuterungen im Text.

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

Tabelle 3-10 bildet zum einen die zweckmäßigen Vergleichstherapien ab, die vom G-BA im Beratungsgespräch am 25.11.2013 festgelegt wurden (Beratungsanforderung 2013-B-095) [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a]:

„Für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation

oder gegebenenfalls

- die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)

oder

- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.“

Zum anderen orientiert sich die Darstellung am G-BA-Beschluss vom 4. Juli 2013 zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). In diesen Berechnungen wurden im Rahmen der LHRH-Analoga-Therapie eine Behandlung mit einem LHRH-Agonisten angenommen und auf die Darstellung der Kosten für die LHRH-Antagonisten verzichtet. Außerdem wurde als steroidale Begleitmedikation für Abirateronacetat Prednisolon herangezogen.

Alle Therapien werden kontinuierlich durchgeführt. In den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe findet sich keine maximale Behandlungsdauer, sodass in der Folge von einer Therapiedauer von einem Jahr ausgegangen wird. Die Studiendaten zu Enzalutamid und Abirateronacetat deuten darauf hin, dass die Therapiedauer in der Regel mindestens ein Jahr beträgt. Der häufigste Grund eines Therapieabbruchs ist eine Krankheitsprogression, gefolgt von anderen Gründen wie z. B. einem Ansteigen des PSA-Wertes oder Nebenwirkungen.

Zu bewertendes Arzneimittel

In der Produktinformation von Xtandi wird die Dosis von 160 mg Enzalutamid (4 x 40 mg Kapseln) als Einmalgabe empfohlen. [Astellas Pharma GmbH 2014] Da sich die Therapiedauer patientenindividuell unterscheidet und aus der Produktinformation von Xtandi keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, wird entsprechend der Verfahrensordnung von einer ganzjährigen Therapie ausgegangen.

In der Zulassungsstudie PREVAIL hatten sich etwa 5 % der Patienten bereits im Rahmen vorangegangener Therapien einer Orchiektomie unterzogen. Die restlichen Patienten erhielten während der Studie LHRH-Agonisten. [Medivation 2014]

Die vorliegende Kostenberechnung berücksichtigt in Folge die Kosten für eine begleitende Therapie mit LHRH-Agonisten, jedoch nicht die Kosten für eine eventuelle, vorausgegangene Orchiektomie, da diese nicht zeitgleich zu einer Enzalutamid-Therapie erfolgt.

Als LHRH-Agonisten sind in Deutschland Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin und Buserelin zugelassen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013c]

Histrelin (Vantas[®]) wird kontinuierlich über ein Implantat verabreicht, das einmal pro Jahr eingesetzt wird. [Orion Pharma GmbH 2013]

Triptorelin wird entweder als vierwöchentliche Therapie (Pamorelin LA 3,75 mg[®], Decapeptyl N[®]) oder als 3- (Pamorelin LA 11,25 mg[®]) bzw. als 6-Monats-Therapie (Pamorelin LA 22,5 mg[®]) eingesetzt. [Ferring GmbH 2012, Ipsen Pharma GmbH 2013b, Ipsen Pharma GmbH 2013a] Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Depotpräparat über sechs Monate herangezogen, das alle 24 Wochen verabreicht wird.

Goserelin (Zoladex[®]) wird monatlich in einzelnen Fertigspritzen oder als 3-Monats-Depotimplantat verabreicht. [AstraZeneca GmbH 2014b, AstraZeneca GmbH 2014a] Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Präparat zur dreimonatlichen Verabreichung herangezogen.

Leuprorelin kann monatlich (Eligard 7,5 mg[®], Enantone[®]), als 3- (Eligard 22,5 mg[®], Trenantone[®]) oder als 6-Monats-Depotpräparat (Eligard 45 mg[®], Sixantone[®]) verabreicht werden. [Astellas Pharma GmbH 2013c, Astellas Pharma GmbH 2013b, Astellas Pharma GmbH 2013a, Takeda GmbH 2013c, Takeda GmbH 2013b, Takeda GmbH 2013a] Die Wirkstoffmenge variiert dabei in Abhängigkeit von der Depotform (Retardmikrokapseln, In-situ-Implantat) erheblich. Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das *in-situ*-Implantat für die sechsmonatliche Verabreichung herangezogen.

Buserelin (Profact[®]) wird täglich mittels Sprühstößen (Profact nasal[®]) oder als 2- (Profact Depot 6,3 mg[®]) bzw. 3-Monats-Depot (Profact Depot 9,45 mg[®]) verabreicht. [APOGEPHA Arzneimittel GmbH 2013a, APOGEPHA Arzneimittel GmbH 2013b, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2012] Für die vorliegende Kostenberechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen das Präparat für die dreimonatliche Verabreichung herangezogen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beim abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation werden in Analogie zum Beschluss des G-BA zu Abirateronacetat (neue Indikation) die Kosten für die LHRH-Agonisten zugrunde gelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b]

Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien

Für die Kostenberechnung im Rahmen einer kombinierten, maximalen Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen werden die vom G-BA im Beratungsgespräch angeführten Therapiealternativen Flutamid und Bicalutamid herangezogen. Die kombinierte, maximale Androgenblockade beinhaltet die Kombination von Bicalutamid oder Flutamid mit einem LHRH-Agonisten. [Mottet 2014, Wirth 2014] Entsprechend werden hier die Kosten in Kombination mit LHRH-Agonisten dargestellt.

Als weitere zweckmäßige Vergleichstherapie wird in der Kostenberechnung Abirateronacetat betrachtet.

Abirateronacetat (Zytiga[®]) wird täglich verabreicht. Die Therapie mit Abirateronacetat erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Abirateronacetat notwendig machen. [Janssen-Cilag GmbH 2014]

Abirateronacetat ist in Kombination mit niedrig dosiertem Prednison oder Prednisolon einzunehmen. Die empfohlene Dosis von Prednison bzw. Prednisolon beträgt 10 mg täglich. [Janssen-Cilag GmbH 2014] Die kontinuierliche Therapie mit Prednison bzw. Prednisolon erfolgt jeweils an 365 Tagen pro Patient pro Jahr. Aufgrund des niedrigeren Preises von Prednisolon im Vergleich zu Prednison wird in Analogie zur Ausweisung der Therapiekosten im Beschluss des G-BA zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b] in den Kostenberechnungen des vorliegenden Dossiers ausschließlich Prednisolon dargestellt.

Eine medizinische Kastration mit einem LHRH-Analagon soll während der Behandlung mit Abirateronacetat von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. [Janssen-Cilag GmbH 2014] Entsprechend werden für die Therapie mit Abirateronacetat ergänzend die Kosten mit LHRH-Analoga herangezogen, wobei in Anlehnung an den Beschluss des G-BA zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) lediglich eine Ausweisung der Kosten für LHRH-Agonisten erfolgt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Einmal täglich	365
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie oder LHRH-Analagon)		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analagon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien			
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid) + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analagon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Dreimal täglich Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	365 365
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Bicalutamid) + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analagon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Einmal täglich Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	365 365
Abirateronacetat + Prednisolon + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analagon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Einmal täglich Einmal täglich Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	365 365 365
Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Es ergeben sich keine Änderungen in den Behandlungstagen.			
<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>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch 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)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Enzalutamid</i>				
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,16 g	365 x 0,16 g = 58,4 g
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)				
Histrelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,137 mg (Histrelin-acetat)	365 x 0,137 mg = 50 mg
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch	365	Amtliche DDD: 0,134 mg	365 x 0,134 mg = 48,9 mg

	noch nicht indiziert ist.			
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,129 mg	365 x 0,129 mg = 47,1 mg
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,134 mg (Leuprorelinacetat)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,11 mg (Buserelinacetat)	365 x 0,11 mg = 40,2 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</i>				
Histrelin	E Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,137 mg (Histrelinacetat)	365 x 0,137 mg = 50 mg
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,134 mg	365 x 0,134 mg = 48,9 mg
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch	365	Amtliche DDD: 0,129 mg	365 x 0,129 mg = 47,1 mg

	noch nicht indiziert ist.			
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,134 mg (Leuprorelinacetat)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,11 mg (Buserelinacetat)	365 x 0,11 mg = 40,2 mg
Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien				
<i>Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen</i>				
Flutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,75 g	365 x 0,75 g = 273,8 g
Bicalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 50 mg	365 x 50 mg = 18,3 g
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)				
Histrelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,137 mg (Histrelinacetat)	365 x 0,137 mg = 50 mg
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch	365	Amtliche DDD: 0,134 mg	365 x 0,134 mg = 48,9 mg

	noch nicht indiziert ist.			
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,129 mg	365 x 0,129 mg = 47,1 mg
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,134 mg (Leuprorelinacetat)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,11 mg (Buserelinacetat)	365 x 0,11 mg = 40,2 mg
Abirateronacetat				
Abirateronacetat	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 1 g	365 x 1 g = 365 g
+ Prednisolon				
Prednisolon	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 10 mg	365 x 10 mg = 3.650 mg
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)				
Histrelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch	365	Amtliche DDD: 0,137 mg (Histrelinacetat)	365 x 0,137 mg = 50 mg

	noch nicht indiziert ist.			
Triptorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,134 mg	365 x 0,134 mg = 48,9 mg
Goserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,129 mg	365 x 0,129 mg = 47,1 mg
Leuprorelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,134 mg (Leuprorelinacetat)	365 x 0,134 mg = 48,9 mg
Buserelin	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	365	Amtliche DDD: 0,11 mg	365 x 0,11 mg = 40,2 mg

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

Die Angaben zur *Defined Daily Dose* (DDD) wurden für alle Wirkstoffe der Anatomisch-therapeutisch chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt entnommen. [Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) 2014a] Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde durch Multiplikation der DDD mit den Behandlungstagen pro Jahr berechnet:

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

Nach Angaben des WiDO beziehen sich die DDD für Buserelin-, Goserelin- und Triptorelinhaltigen Depotimplantaten bzw. Depotinjektionen auf die Base und einen Zyklus von 28 Tagen. [Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) 2014b]

Die Fachinformation zu Zytiga® empfiehlt die tägliche Gabe von 10 mg Prednison bzw. Prednisolon. Dies ist in Übereinstimmung mit der amtlichen DDD.

Zur Berechnung der Therapiekosten für die maximale Androgenblockade mit Bicalutamid wurde in Analogie zum Beschluss des G-BA zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) eine Tagesdosis von 50 mg zugrunde gelegt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013c]

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 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.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
<i>Enzalutamid</i>		
Enzalutamid	Xtandi 40 mg Weichkapseln N2 112 Weichkapseln zu 40 mg: 4.059,30 €	3.828,95 €
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)		
Histrelin	Vantas 50 mg Implantat, 1 Stück, N3 1.557,42 €	1.469,95 €
Triptorelin	Pamorelin® LA 22,5 mg, 1 Stück, N1 927,62 €	875,07 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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
Goserelin	Zoladex® 10,8 mg, 2 Stück, N2 1.013,23 €	955,94 €
Leuprorelin	ELIGARD 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück, N1 838,15 €	790,55 €
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg, 2 x 1 Stück, N2 1.009,85 €	952,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</i>		
Histrelin	Vantas 50 mg Implantat, 1 Stück, N3 1.557,42 €	1.469,95 €
Triptorelin	Pamorelin® LA 22,5 mg, 1 Stück, N1 927,62 €	875,07 €
Goserelin	Zoladex® 10,8 mg, 2 Stück, N2 1.013,23 €	955,94 €
Leuprorelin	ELIGARD 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück, N1 838,15 €	790,55 €
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg, 2 x 1 Stück, N2 1.009,85 €	952,75 €
Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien		
<i>Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen</i>		
Flutamid	Flutamid N3 84 Tabletten zu 250 mg Festbetrag: 37,33 €	35,53 €
Bicalutamid	Bicalutamid N3 90 Filmtabletten zu 50 mg Festbetrag: 167,30 €	165,50 €
+ <i>Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</i>		
Histrelin	Vantas 50 mg Implantat, 1 Stück, N3 1.557,42 €	1.469,95 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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
Triptorelin	Pamorelin® LA 22,5 mg, 1 Stück, N1 927,62 €	875,07 €
Goserelin	Zoladex® 10,8 mg, 2 Stück, N2 1.013,23 €	955,94 €
Leuprorelin	ELIGARD 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück, N1 838,15 €	790,55 €
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg, 2 x 1 Stück, N2 1.009,85 €	952,75 €
Abirateronacetat		
Abirateronacetat	ZYTIGA® 250 mg Tabletten N2 120 Tabletten zu 250 mg 4.102,13 €	4.100,33 €
+ Prednisolon		
Prednisolon	Prednisolon N3 100 Tabletten zu 10 mg 17,48 €	15,32 €
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)		
Histrelin	Vantas 50 mg Implantat, 1 Stück, N3 1.557,42 €	1.469,95 €
Triptorelin	Pamorelin® LA 22,5 mg, 1 Stück, N1 927,62 €	875,07 €
Goserelin	Zoladex® 10,8 mg, 2 Stück, N2 1.013,23 €	955,94 €
Leuprorelin	ELIGARD 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Stück, N1 838,15 €	790,55 €
Buserelin	Profact® Depot 9,45 mg, 2 x 1 Stück, N2 1.009,85 €	952,75 €

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

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO[®] LAUER-Taxe Stand 15.7.2014. Ein Update der Kostenangaben am 02.10.2014 zeigte keine Abweichungen der Preise mit Stand vom 15.07.2014. [Lauer-Fischer 2014h, Lauer-Fischer 2014g, Lauer-Fischer 2014f, Lauer-Fischer 2014e, Lauer-Fischer 2014d, Lauer-Fischer 2014a, Lauer-Fischer 2014c, Lauer-Fischer 2014b, Lauer-Fischer 2014i, Lauer-Fischer 2014j]

Der Apothekenabgabepreis von Enzalutamid beträgt 4.059,30 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) und der Herstellerabgabepreis 3.265,06 €. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) veranschlagt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,80 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 7 %, welcher auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird.

GKV Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (4.059,30 €) – Apothekenabschlag (1,80 €) – Herstellerrabatt (7 % des Herstellerabgabepreises von 3265,06 € = 228,55 €) = 3.828,95 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 3.828,95 €.

Für die anderen Präparate wurde bei der Berechnung analog verfahren.

Wie in Abschnitt 3.3.1 beschrieben erfolgte bei den LHRH-Agonisten eine Vorselektion der Fertigarzneimittel zu den einzelnen Wirkstoffen auf Basis der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung aller verfügbaren Fertigarzneimittel und Packungsgrößen. Tabelle 3-13 enthält damit für jeden Wirkstoff die jeweils wirtschaftlichste Konstellation von Packungsgröße und Fertigarzneimittel.

Zu Flutamid, Bicalutamid und Prednisolon existieren Festbeträge, die jeweils zugrunde gelegt wurden.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie oder LHRH-Analogen)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine
Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien				
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid) + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Bicalutamid) + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine
Abirateronacetat + Prednisolon + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine
Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Es ergeben sich keine Änderungen in den notwendigen GKV-Leistungen.				

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

Entsprechend der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe fallen keine Kosten an, die direkt mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen, und bei denen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. [APOGEPHA Arzneimittel GmbH 2013a, APOGEPHA Arzneimittel GmbH 2013b, Astellas Pharma GmbH 2013c, Astellas Pharma GmbH 2013b, Astellas Pharma GmbH 2013a, Astellas Pharma GmbH 2014, AstraZeneca GmbH 2014b, AstraZeneca GmbH 2014a, Ferring GmbH 2012, Ipsen Pharma GmbH 2013b, Ipsen Pharma GmbH 2013a, Janssen-Cilag GmbH 2014, Orion Pharma GmbH 2013, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2012, Takeda GmbH 2013c, Takeda GmbH 2013b, Takeda GmbH 2013a]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Enzalutamid + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (vorausgegangene Orchiektomie oder LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine
Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien				
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid) + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Bicalutamid)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch	Keine	Keine	Keine

+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	noch nicht indiziert ist.			
Abirateronacetat + Prednisolon + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine
Die Zielpopulation entspricht der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Es ergeben sich keine Änderungen in den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^p	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{a,p}
Zu bewertendes Arzneimittel			
<i>Enzalutamid</i>			
Enzalutamid	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	49.913,09 € ^b	748.696.395 € - 1.437.497.078 €
+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)			
Histrelin	Siehe oben	1.469,95 € ^c	22.049.250 € - 42.334.560 €
Triptorelin	Siehe oben	1.750,14 € ^d	26.252.100 € - 50.404.032 €
Goserelin	Siehe oben	1.911,88 € ^e	28.678.200 € - 55.062.144 €
Leuprorelin	Siehe oben	1.581,10 € ^f	23.716.500 € - 45.535.680 €
Buserelin	Siehe oben	1.905,50 € ^g	28.582.500 € - 54.878.400 €
Gesamt	Siehe oben	51.383,04 € - 51.824,97 €^t	770.745.645 € - 1.492.559.222 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie			
<i>Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</i>			
Histrelin	Siehe oben	1.469,95 € ^c	22.049.250 € - 42.334.560 €
Triptorelin	Siehe oben	1.750,14 € ^d	26.252.100 € - 50.404.032 €
Goserelin	Siehe oben	1.911,88 € ^e	28.678.200 € - 55.062.144 €
Leuprorelin	Siehe oben	1.581,10 € ^f	23.716.500 € - 45.535.680 €
Buserelin	Siehe oben	1.905,50 € ^g	28.582.500 € - 54.878.400 €
Gesamt	Siehe oben	1.469,95 € - 1.911,88 €ⁱ	22.049.250 € - 55.062.144 €
Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien			
<i>Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen</i>			
Flutamid	Siehe oben	463,15 € ^j	6.947.228 € - 13.338.677 €
Bicalutamid	Siehe oben	671,20 € ^k	10.067.978 € - 19.330.517 €
+ <i>Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</i>			
Histrelin	Siehe oben	1.469,95 € ^c	22.049.250 € - 42.334.560 €
Triptorelin	Siehe oben	1.750,14 € ^d	26.252.100 € - 50.404.032 €
Goserelin	Siehe oben	1.911,88 € ^e	28.678.200 € - 55.062.144 €
Leuprorelin	Siehe oben	1.581,10 € ^f	23.716.500 € - 45.535.680 €
Buserelin	Siehe oben	1.905,50 € ^g	28.582.500 € - 54.878.400 €
Gesamt	Siehe oben	1.933,10 € - 2.583,08 €^l	28.996.478 € - 74.392.661€

Abirateronacetat			
Abirateronacetat	Siehe oben	49.887,36 € ^m	748.310.408 € - 1.436.755.982 €
+ Prednisolon			
Prednisolon	Siehe oben	55,92 € ⁿ	838.770 € - 1.610.438 €
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)			
Histrelin	Siehe oben	1.469,95 € ^c	22.049.250 € - 42.334.560 €
Triptorelin	Siehe oben	1.750,14 € ^d	26.252.100 € - 50.404.032 €
Goserelin	Siehe oben	1.911,88 € ^e	28.678.200 € - 55.062.144 €
Leuprorelin	Siehe oben	1.581,10 € ^f	23.716.500 € - 45.535.680 €
Buserelin	Siehe oben	1.905,50 € ^g	28.582.500 € - 54.878.400 €
Gesamt	Siehe oben	51.413,23 € - 51.855,16 €^o	771.198.428 € - 1.493.428.565 €

a: Jahrestherapiekosten je Patient jeweils multipliziert mit 15.000 bzw. 28.800 Patienten.

b: Tagestherapiekosten von 136,75 € multipliziert mit 365 Tagen

c: 1 Packung Vantas 50 mg Implantat N3

d: 2 Packungen Pamorelin[®] LA 22,5 mg N1

e: 2 Packungen Zoladex[®] 10,8 mg N2

f: 2 Packungen ELIGARD 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung N1

g: 2 Packungen Profact[®] Depot 9,45 mg N2

h: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3 plus Xtandi 40 mg N2; oberer Wert: 2 Packungen Zoladex[®] 10,8 mg N2 plus Xtandi 40 mg N2

i: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3; oberer Wert: 2 Packungen Zoladex[®] 10,8 mg N2

j: Tagestherapiekosten von 1,27 € multipliziert mit 365 Tagen

k: Tagestherapiekosten von 1,84 € multipliziert mit 365 Tagen

l: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3 plus Flutamid 250 mg N3; oberer Wert: 2 Packungen Zoladex[®] 10,8 mg N2 plus Bicalutamid 50 mg N3

m: Tagestherapiekosten von 136,68 € multipliziert mit 365 Tagen

n: Tagestherapiekosten von 0,15 € multipliziert mit 365 Tagen

o: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3 plus Zytiga[®] 250 mg N2 plus Prednisolon 10 mg N3; oberer Wert: 2 Packungen Zoladex[®] 10,8 mg N2 plus Zytiga[®] 250 mg N2 plus Prednisolon 10 mg N3

p: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt. Die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wird auf die Nachkommastellen verzichtet.

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.

Bei der Angabe der zu erwartenden Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bezieht sich Astellas auf die Angaben aus dem Beschluss des G-BA vom 04. Juli 2013 über eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) „zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist“. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b] Die Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Abirateronacetat in der Zielpopulation infrage kommen, wird mit ca. 15.000 bis 28.800 vom G-BA bestimmt.

Da das neu zugelassene Anwendungsgebiet von Enzalutamid mit dem von Abirateronacetat identisch ist, wird dementsprechend für Enzalutamid von einer Zielpopulation von 15.000 bis 28.800 GKV-Patienten ausgegangen.

Im Folgenden wird ausgeführt, welche Versorgungsanteile für Enzalutamid in dieser Zielpopulation erwartet werden, und welche Rolle mögliche Einflussfaktoren dabei spielen könnten. Im Einzelnen werden betrachtet:

- Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiteren aktuell vorhandenen Therapieoptionen
- Kontraindikationen und Therapieabbruchraten
- Versorgungskontext
 - Einfluss von Steuerungsinstrumenten
 - Ambulanter und stationärer Bereich
- Patientenpräferenzen
- Weitere Neuzulassungen

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Enzalutamid wurde von Astellas die vom G-BA vorgegebene Option „abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation“ gewählt. In der Niederschrift des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie werden als weitere mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien „[...]“

- *die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)*

oder

- *Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.“*

genannt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a]

Die Behandlungsmöglichkeiten des mCRPC haben sich in den letzten Jahren deutlich geändert. Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation und die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antidandrogen (Flutamid, Bicalutamid) waren in der Zeit vor der Zulassung von Abirateronacetat (Dezember 2012) die einzigen Therapieoptionen vor Chemotherapie. Es kann davon ausgegangen werden, dass noch immer ein großer Teil der Patienten in der Zielpopulation auf diese Weise behandelt wird. Zudem erhalten ca. 27 % bzw. 28 % der Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten keine medikamentöse Therapie. Dies ergaben zwei Internet-Umfragen aus dem Jahr 2013, die im Auftrag des Herstellers von Abirateronacetat durchgeführt wurden. An diesen haben insgesamt 120 bzw. 115 Ärzte aus dem Bereich Uroonkologie teilgenommen. [Deutscher Krebskongress (DKK) 2014]

Abirateronacetat ist seit Dezember 2012 für das hier relevante Anwendungsgebiet zugelassen. Die Markteinführung für sein erstes Anwendungsgebiet „Behandlung nach Chemotherapie“ erfolgte in Deutschland am 01.10.2011. Die Marktpenetration dieses Produkts verlief sowohl im zuerst zugelassenen als auch im neuen Anwendungsgebiet sehr schnell (Abbildung 4). Wie in Abbildung 4 ersichtlich, ist der zeitliche Verlauf der Marktpenetration von Enzalutamid ähnlich dem Verlauf von Abirateronacetat nach Markteinführung. Der Anteil der mit Enzalutamid behandelten Patienten im ersten zugelassenen Anwendungsgebiet („Behandlung nach Chemotherapie“) liegt bei ca. 55 % der Verordnungen, die Abirateronacetat in diesem Anwendungsgebiet erreicht hatte. Dieser relativ geringe Anteil zeigt, dass immer noch viele „Abirateronacetat-naive“ Patienten das Stadium nach einer Chemotherapie erreichen und dort Enzalutamid und Abirateronacetat von den Verordnern als annähernd gleichwertig gesehen werden, wie es die Beschlusslage des G-BA auch nahelegt. Astellas hatte diese Verteilung übrigens auch in seinem Enzalutamid-Dossier für das ursprüngliche Anwendungsgebiet vermutet.

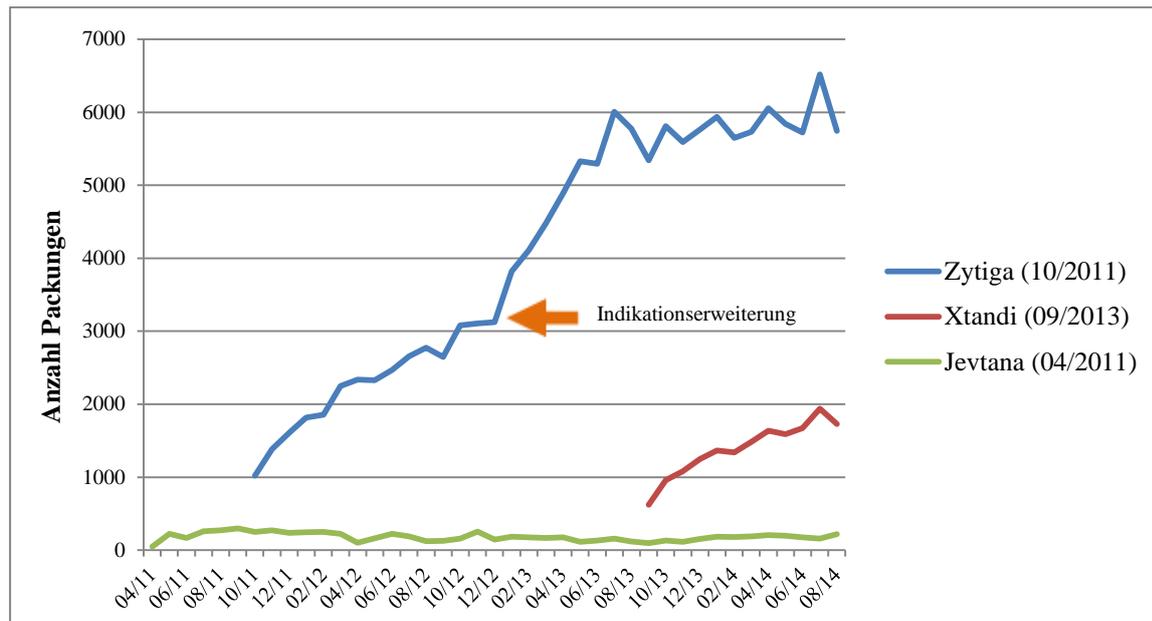


Abbildung 4: Auf IMS Health/DPM[®] (Stand: 09/2014) basierende Darstellung der monatlich verkauften Packungen von Zytiga[®], Xtandi[™] und Jevtana[®] nach ihrer Markteinführung in Deutschland. [IMS Health 2014b]

Zur Schätzung, wie viele Patienten im gleichen Anwendungsgebiet pro Jahr behandelt werden, wurde auf IMS[®] LRx-Daten zurückgegriffen. Die IMS[®] LRx-Datenbank deckt 60 % aller deutschlandweit eingelösten GKV-Rezepte für Fertigarzneimittel ab (Datenstand Juli 2014). Die eingelösten Rezepte werden in anonymisierter Form ausgewertet. Der Behandlungsverlauf eines Patienten anonymisiert werden, selbst wenn er die Praxis oder die Facharztgruppe wechselt. Verordnete Arzneimittel werden über ihre Pharmazentralnummer genau erfasst (Stärke, Packungsgröße). [IMS Health 2014a]

Aus den IMS LRx-Daten, die in Modul 5 abgelegt sind, ist ersichtlich, dass im Juli 2014 ca. 4.000 GKV-Patienten (IMS-Hochrechnung auf alle GKV-Patienten) mit dem bereits vom G-BA bewerteten Produkt im gleichen Anwendungsgebiet behandelt wurden („on-drug“ umfasst alle Patienten, die im betrachteten Monat auf Therapie sind). Dies entspricht einem Anteil von ungefähr 14 – 27% der vom G-BA bestimmten Zielpopulationsgröße (15.000-28.800) (eigene Berechnungen).

Falls der G-BA, wie von Astellas beansprucht, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Enzalutamid anerkennt, wird davon ausgegangen, dass es aufgrund der besseren Bewertung eine höhere Marktpenetration als Abirateronacetat erreicht. Allerdings wird der Anteil bei maximal 75 % der mit Abirateronacetat behandelten Patienten gesehen (ca. 3.000 Patienten; eigene Berechnungen), da es nicht das erste Produkt in der Indikation ist. Bei einer Bewertung durch den G-BA, die näher am Ergebnis von Abirateronacetat liegt, geht Astellas von einem Versorgungsanteil von 55 % des Versorgungsanteils von Abirateronacetat aus, was dem bei der „post-chemo Indikation“ erreichten Anteil entspricht (2.200 Patienten; eigene Berechnungen). Aufgrund der nicht notwendigen begleitenden Gabe von Steroiden

und der Mahlzeiten-unabhängigen Einnahme bei Enzalutamid, was in diesem früheren Krankheitsstadium eine hohe Relevanz hat, könnte der Versorgungsanteil aber auch deutlich höher liegen.

Eine weitere neue Therapieoption in der Behandlung von Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten stellt Radium-223-dichlorid von der Bayer Pharma AG dar, das seit Januar 2014 in Deutschland auf dem Markt ist, wobei die zugelassene Indikation nicht komplett deckungsgleich mit der von Enzalutamid ist. [Bayer Pharma AG 2013] Zudem spielt es im ambulanten Bereich so gut wie keine Rolle und ist aufgrund der Spezifika seiner Anwendung nicht als Mitbewerber zu sehen.

Kontraindikationen und Therapieabbruchraten

Als Kontraindikationen von Enzalutamid sind in der Produktinformation lediglich die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Enzalutamid enthaltenen sonstigen Bestandteile sowie eine potentielle Schwangerschaft genannt [Astellas Pharma GmbH 2014]. Es ist somit nicht zu erwarten, dass Kontraindikationen in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile eine Rolle spielen werden.

In der PREVAIL-Studie war der häufigste Grund des Therapieabbruchs die Krankheitsprogression, gefolgt von anderen Gründen (z. B. PSA-Anstieg) und Nebenwirkungen (siehe Modul 4A). Aufgrund der relativ guten Verträglichkeit von Enzalutamid erscheint die Annahme plausibel, dass die meisten Patienten die Therapie längerfristig fortführen werden. Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Enzalutamid lag in der PREVAIL-Studie bei 15,8 Monaten. Insgesamt scheinen die Therapieabbruchraten keinen Einfluss auf den Versorgungskontext und die geschätzten erwarteten jährlichen Versorgungsanteile zu haben, da Patienten voraussichtlich eine Behandlungsdauer von mindestens einem Jahr haben werden.

Versorgungskontext

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Es ist davon auszugehen, dass Leitlinien einen Einfluss auf den Einsatz des Medikamentes haben. Im Bereich der Onkologie werden die Leitlinien kontinuierlich aktualisiert und an die neueste Datenlage angepasst. Abirateronacetat und Enzalutamid werden bereits in Leitlinien in der Indikation „Behandlung nach Chemotherapie“ genannt. Dabei werden sowohl Abirateronacetat als auch Enzalutamid mit dem Level 1a und dem Grad A empfohlen. [Cookson 2014, Horwich 2013, Mottet 2014] In der neuesten Leitlinie der EAU werden beide Substanzen bereits auch für die Indikation „Behandlung vor Chemotherapie“ genannt. Abirateronacetat wird mit Level 2b und Grad A sowie Enzalutamid aufgrund der bis zur Drucklegung noch nicht vorhandenen Vollpublikation der PREVAIL-Studie mit einem Level

von 2b und Grad C empfohlen. [Mottet 2014] Es ist nicht absehbar, in welchem Ausmaß und mit welcher Geschwindigkeit die Empfehlungen Eingang in die Versorgungspraxis finden werden.

Das vergleichbare Arzneimittel Abirateronacetat hat die frühe Nutzenbewertung für den Einsatz vor einer Chemotherapie mit Docetaxel mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beendet. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b] Abirateronacetat wurde als „Praxisbesonderheit“ anerkannt. Dies und die Tatsache, dass Abirateronacetat vor Enzalutamid die Zulassung in dieser Indikation erhalten hat, lässt vermuten, dass Abirateronacetat zunächst weiterhin das bevorzugte Produkt bleiben wird.

Ambulanter und stationärer Bereich

In der Regel wird das mCRPC in diesem Stadium nicht im stationären Bereich behandelt. Patienten mit dieser Diagnose werden meistens aus anderen Gründen in die Klinik aufgenommen. Zudem ist es aufgrund der oralen Applikationsform nicht notwendig, die Behandlung stationär durchzuführen. Deshalb erfolgt hier keine gesonderte Betrachtung des stationären Bereichs.

Patientenpräferenzen

Sowohl Enzalutamid als auch Abirateronacetat werden oral eingenommen. Vorteile von Enzalutamid im Vergleich zu Abirateronacetat könnten in der erleichterten Einnahme unabhängig von Mahlzeiten und ohne Kombination mit Predniso(lo)n gesehen werden. [Janssen-Cilag GmbH 2014] Insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass der Patient sich der Empfehlung des Arztes anschließen wird. Aus diesem Grund werden die Patientenpräferenzen *per se* für die Entscheidung „Enzalutamid oder Abirateronacetat“ keine Rolle spielen. Möglicherweise wird im Laufe der nächsten Jahre von Betroffenen eine gut verträgliche Therapie, wie Enzalutamid, dem einfachen Abwarten des Krankheitsfortschreitens bevorzugt.

Weitere Neuzulassungen

Enzalutamid ist neben Abirateronacetat, Radium-223-dichlorid und Sipuleucel-T der vierte in dieser Indikation zugelassene Wirkstoff. Da Sipuleucel-T erst seit 01. Oktober 2014 in der Lauer-Taxe aufgeführt ist und wie Radium-223-dichlorid durch seine Anwendungsspezifika keinen Mitbewerber darstellt, wird Enzalutamid ähnlich wie Abirateronacetat bis zur Zulassung weiterer Therapien eine starke Marktpenetration erfahren. In den nächsten Jahren werden weitere Therapien für das vergleichbare Krankheitsstadium des Prostatakarzinoms auf dem Markt erwartet (z. B. Ipilimumab (Yervoy[®], Bristol-Myers-Squibb); ARN-509 (Aragon Pharmaceuticals, Inc./Janssen); ProstVac[®] (Bavarian Nordic, Inc.); Tasquinimod (Active

Biotech AB/Ipsen)). Jedoch lässt sich der Einfluss weiterer Neuzulassungen auf die erwarteten Versorgungsanteilen in den Folgejahren nicht abschätzen.

Schlussfolgerungen zum erwarteten Versorgungsanteil

Es ist davon auszugehen, dass sich die Marktpenetration von Enzalutamid ähnlich wie diejenige von Abirateronacetat entwickeln wird (siehe Abbildung 4), jedoch mit einem geringeren Marktanteil, da Abirateronacetat das erste im deutschen Markt befindliche Produkt in diesem Anwendungsgebiet darstellt. Da sich Abirateronacetat in der Prä-Chemo-Indikation noch in der Wachstumsphase befindet, lässt sich der Anteil der erwarteten Versorgungsanteile für Enzalutamid nur annähernd abschätzen. Abirateronacetat erreichte im März 2014 eine Patientenanzahl von ca. 4.000 Patienten, die in der relevanten Indikation behandelt wurden (Zulassungserteilung für die Indikationserweiterung Dezember 2012). Diese Anzahl dürfte noch weiter steigen. 4.000 Patienten entsprechen 14–27 % der vom G-BA geschätzten 15.000 bis 28.800 behandelbaren GKV-Patienten in der Zielpopulation. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b]

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

Unter Berücksichtigung des erwarteten Zusatznutzens und der Marktpenetration von Abirateronacetat geht Astellas davon aus, dass die erwartete Patientenpopulation und damit die zu erwartenden Jahrestherapiekosten deutlich reduziert sein werden (Tabelle 3-18). Sofern der G-BA einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen anerkennt, wird von ca. 3.000 Patienten (75 % von Abirateronacetat; eigene Berechnungen) im ersten Jahr ausgegangen. Bei einer Bewertung, die näher am Ergebnis von Abirateronacetat liegt, geht Astellas von einem Versorgungsanteil von 55 % des Versorgungsanteils von Abirateronacetat aus (2.200 Patienten; eigene Berechnungen). Die Jahrestherapiekosten werden somit im ersten Jahr zwischen ca. 113.000.000 € und ca. 155.000.000 € liegen.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten der erwarteten Versorgungsanteile von Enzalutamid

	Erwartete Versorgungsanteile im ersten Jahr nach Zulassung der Indikationserweiterung	Jahrestherapiekosten im ersten Jahr nach Zulassung der Indikationserweiterung
Vom G-BA bestimmte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b]	ca. 15.000 – 28.800 Patienten	770.745.645 € - 1.492.559.222 € ^a
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die pro Jahr mit Enzalutamid behandelt werden (bei einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen) ca. 75% von Abirateronacetat (eigene Berechnungen) [IMS Health 2014a]	ca. 3.000 Patienten	154.149.129 € - 155.474.919 € ^b
Erwartete Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation, die pro Jahr mit Enzalutamid behandelt werden (bei einer Bewertung, die näher am Ergebnis von Abirateronacetat liegt) ca. 55% von Abirateronacetat (eigene Berechnungen) [IMS Health 2014a]	ca. 2.200 Patienten	113.042.695 € - 114.014.941 € ^c
<p>a: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3 plus Xtandi 40 mg N2 für 15.000 Patienten; oberer Wert: 2 Packungen Zoladex[®] 10,8 mg N2 plus Xtandi 40 mg N2 für 28.800 Patienten</p> <p>b: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3 plus Xtandi 40 mg N2 für 3.000 Patienten; oberer Wert: 2 Packungen Zoladex[®] 10,8 mg N2 plus Xtandi 40 mg N2 für 3.000 Patienten</p> <p>c: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3 plus Xtandi 40 mg N2 für 2.200 Patienten; oberer Wert: 2 Packungen Zoladex[®] 10,8 mg N2 plus Xtandi 40 mg N2 für 2.200 Patienten</p>		

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

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

Der Apothekenabgabepreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden der WEBAPO[®] LAUER-Taxe entnommen.

Zur Darstellung der Marktpenetration von Abirateronacetat wurde auf IMS DPM[®]-Daten zurückgegriffen. Um die Anzahl der mit dem bereits vom G-BA bewerteten Produkt im gleichen Anwendungsgebiet behandelten Patienten zu ermitteln, wurden IMS[®] LRx-Daten zu Hilfe genommen. Weitere Informationen wurden aus Dokumenten vom G-BA, Leitlinien und Fachinformationen gewonnen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. APOGEPHA Arzneimittel GmbH. Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat: Fachinfo [online]. Stand: 06.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013a.
2. APOGEPHA Arzneimittel GmbH. Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat: Fachinfo [online]. Stand: 06.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013b.
3. Astellas Pharma GmbH. ELIGARD 7,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013a.
4. Astellas Pharma GmbH. ELIGARD 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013b.
5. Astellas Pharma GmbH. ELIGARD 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 08.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013c.
6. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2014.
7. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 3,6 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2014a.
8. AstraZeneca GmbH. Zoladex® 10,8 mg: Fachinformation [online]. Stand: 04.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2014b.
9. Bayer Pharma AG. Xofigo® 1000 kBq/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 29.04.2014]. 2013.
10. Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline [online]. Stand: 04.2014. URL: <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf> [Zugriff: 18.09.2014]. 2014.

11. Deutscher Krebskongress (DKK). Fortschritte für mCRPC-Patienten - Abirateronacetat bewährt sich im klinischen Alltag [online]. URL: <http://www.journalonko.de/newsview.php?id=7250> [Zugriff: 19.08.2014]. 2014.
12. Ferring GmbH. DECAPEPTYL® N 3,75mg. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension: Fachinformation [online]. Stand: 08.2012. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2012.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-095 vom 18.12.2013. 2013a.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 04.07.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf [Zugriff: 18.09.2014]. 2013b.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 04.07.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.pdf [Zugriff: 18.09.2014]. 2013c.
16. Horwich, A., Parker, C., de Reijke, T., Kataja, V. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2013; 24(Suppl. 6): vi106-vi114.
17. IMS Health. Patiententracking LRx. Datenstand Juli 2014. 2014a.
18. IMS Health. DPM. Datenstand August 2014. 2014b.
19. Ipsen Pharma GmbH. Pamorelin® LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. Stand: 02.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013a.
20. Ipsen Pharma GmbH. Pamorelin® LA 11,25 mg: Fachinformation [online]. Stand: 02.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013b.
21. Janssen-Cilag GmbH. ZYTIGA® 250mg Tabletten: Fachinformation [online]. Stand: 01.2014. URL: <http://www.fachinfo.de> [Zugriff: 11.11.2014]. 2014.
22. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Xtandi 40 mg Weichkapseln 112 St [online]. Stand: 01.10.2014 [Zugriff: 02.10.2014]. 2014a.

23. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Vantas 50 mg Implantat 1 St [online]. Stand: 15.07.2014 [Zugriff: 28.07.2014]. 2014b.
24. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplant in einer Fertigspritze 2X1 St [online]. Stand: 15.07.2014 [Zugriff: 28.07.2014]. 2014c.
25. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Pamorelin LA 22,5 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel 1 St [online]. Stand: 15.07.2014 [Zugriff: 25.07.2014]. 2014d.
26. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Flutamid ratiopharm 250 mg Tabletten 84 St [online]. Stand: 15.07.2014 [Zugriff: 29.07.2014]. 2014e.
27. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Eligard 45 mg Trockensubstanz mit Lösungsmittel 1 St [online]. Stand: 15.07.2014 [Zugriff: 28.07.2014]. 2014f.
28. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Decortin 10 mg Tabletten 100 St [online]. Stand: 15.07.2014 [Zugriff: 28.07.2014]. 2014g.
29. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Bicalutamid ratiopharm 50 mg Filmtabletten 90 St [online]. Stand: 15.07.2014 [Zugriff: 29.07.2014]. 2014h.
30. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Zoladex 10,8 mg 3-Monats Depot Implant in einer Fertigspritze 2 St [online]. Stand: 15.07.2014 [Zugriff: 28.07.2014]. 2014i.
31. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Zytiga 250 mg Tabletten 120 St [online]. Stand: 15.07.2014 [Zugriff: 29.07.2014]. 2014j.
32. Medivation Inc. PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy. Version 1.0 Final - 28.02.2014. 2014.
33. Mottet, N., Bastian, P. J., Bellmunt, J., van den Bergh, R. C. N., Bolla, M. et al. Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2014. URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf [Zugriff: 29.04.2014]. 2014.
34. Orion Pharma GmbH. Vantas 50 mg Implantat: Fachinformation [online]. Stand: 12.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013.
35. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Profact® pro injectione/Profact® nasal: Fachinformation [online]. Stand: 09.2012. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2012.
36. Takeda GmbH. Sixantone® 30 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013a.

37. Takeda GmbH. Enantone® Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013b.
38. Takeda GmbH. Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel: Fachinformation [online]. Stand: 11.2013. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 18.09.2014]. 2013c.
39. Wirth, M., Weißbach, L., Ackermann, R., Alberti, W., Albrecht, C. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, AWMF-Register-Nummer (034-022OL), Langversion 3.0 [online]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_201409.pdf [Zugriff: 07.10.2014]. 2014.
40. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung [online]. Stand: 04.2014 .URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 18.09.2014]. 2014a.
41. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD Angaben [online]. Stand: 04.2014. URL: http://www.wido.de/arz_atcddd-klassifi.html [Zugriff: 18.09.2014]. 2014b.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Enzalutamid 40 mg Weichkapseln wurden dem Annex I der Produktinformation entnommen: [Astellas Pharma GmbH 2014a]

Anwendungsgebiete

Xtandi ist angezeigt:

- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Kapseln) oral als tägliche Einmalgabe. Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. Sollte der Patient die Einnahme von Xtandi zur üblichen Zeit vergessen haben, sollte die verordnete Dosis möglichst zeitnah zur üblichen Zeit eingenommen werden. Wenn der Patient die Dosis über einen gesamten Tag vergessen hat, sollte die Behandlung am nächsten Tag mit der üblichen Tagesdosis fortgesetzt werden.

Falls bei Patienten toxische Wirkungen vom Schweregrad ≥ 3 oder eine intolerable Nebenwirkung auftreten, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf einen Schweregrad ≤ 2

zurückgegangen sind. Danach soll mit der gleichen bzw. einer niedrigeren Dosis (120 mg oder 80 mg) weiterbehandelt werden.

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren

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

Ältere Personen

Bei älteren Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B). Xtandi wird nicht für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Xtandi ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapseln sollten als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gegenanzeigen

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

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von Krampfanfällen

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Diese schließen unter anderem folgende Faktoren mit ein: zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus. Außerdem könnte das Risiko für Krampfanfälle bei Patienten steigen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist Vorsicht geboten, da die Daten bei vorliegender mäßiger Leberfunktionsstörung nicht abschließend sind. Da keine Daten von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen und Enzalutamid primär hepatisch eliminiert wird, wird Xtandi nicht für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen.

Kürzliche kardiovaskuläre Erkrankungen

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

Anwendung zusammen mit Chemotherapie

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

Sonstige Bestandteile

Xtandi enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid

CYP2C8-Inhibitoren und -Induktoren

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

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

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

Möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel

Enzyminduktion

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter; daher sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind, zu erwarten. Die Abnahme der

Plasmakonzentration kann erheblich sein und zu einer Reduktion oder einem Verlust der klinischen Wirkung führen. Zudem besteht das Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten. Enzyme, die induziert werden könnten, schließen CYP3A4 in der Leber und im Darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und Uridin 5' diphospho Glucuronosyltransferase (UGT – Glucuronid-konjugierende Enzyme) ein. Das Transportprotein P-gp könnte ebenso induziert werden und möglicherweise auch andere Transporter, z.B. Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1).

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

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

Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen beeinflusst werden:

- Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol)
- Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzen (z. B. Acenocoumarol, Warfarin)
- Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z. B. Haloperidol)
- Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol)
- Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)
- Herzglykoside (z. B. Digoxin)

- Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon)
- antivirale HIV-Arzneimittel (z. B. Indinavir, Ritonavir)
- Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z. B. Atorvastatin, Simvastatin)
- Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin)

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

CYP2C8-Substrate

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

P-gp-Substrate

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

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

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

Einfluss von Nahrung auf die Exposition mit Enzalutamid

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Xtandi in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enzalutamid könnte einen leichten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da von psychischen und neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfall, berichtet wurde. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren sollten auf das Risiko beim Fahren oder Bedienen von Maschinen hingewiesen werden. Es wurden keine wissenschaftlichen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Enzalutamid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu bewerten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Ein Krampfanfall trat bei 0,4 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten und bei 0,1 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

Tabelle 3-19: Nebenwirkungen, die in klinischen Phase III-Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

Organklasse nach dem MedDRA System	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie
Allgemeine Erkrankungen	sehr häufig: Asthenie/Fatigue
Psychiatrische Erkrankungen	häufig: Angst gelegentlich: visuelle Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig: Kopfschmerzen häufig: Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Restless-Legs-Syndrom gelegentlich: kognitive Störung, Krampfanfall,
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	häufig: Gynäkomastie
Gefäßerkrankungen	sehr häufig: Hitzewallungen, Hypertonie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig: trockene Haut, Juckreiz
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig: Frakturen* nicht bekannt**: Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	häufig: Stürze

* Beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme pathologischer Frakturen

** Spontanmeldungen nach Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Krampfanfall

In den klinischen Phase-III-Studien kam es bei 7 von 1671 Patienten (0,4 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen ein Patient (<0,1 %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall erlitt. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisescalationsstudie zeigen. Aus beiden Phase-III-Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen.

In der AFFIRM-Studie kam es bei sechs von 800 Patienten (0,8 %), die nach einer Chemotherapie eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall. Im Placebo-Arm traten dagegen keine Krampfanfälle auf. Bei einigen dieser Patienten lagen potentiell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls unabhängig erhöht haben könnten. In der PREVAIL-Studie erlitt einer von 871 Chemotherapie-naiven Patienten (0,1 %), die eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, und ein Patient (0,1 %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

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

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Der European Public Assessment Report (EPAR) lag zum Zeitpunkt der Fertigstellung mit Datum vom 18.12.2014 noch nicht vor. In der Produktinformation [Astellas Pharma GmbH 2014a] ist im Annex II zu diesem Punkt wie folgt aufgelistet:

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

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel innerhalb von 8 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen 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) vor.

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

Nicht zutreffend

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein 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.

In Annex II der Produktinformation [Astellas Pharma GmbH 2014a] ist zu diesem Punkt Folgendes aufgelistet:

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Genehmigung**

Der Zulassungsinhaber soll innerhalb des angegebenen Zeitraumes die untenstehenden Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fälligkeitstermin
Um der Unsicherheit in Hinblick auf die langfristige Wirksamkeit zu begegnen, sind vom Zulassungsinhaber aktualisierte Ergebnisse aus der PREVAIL-Studie und insbesondere eine Aktualisierung des Gesamtüberlebens sowie die vom Prüfarzt ausgewerteten rPFS-Daten vorzulegen. Vom Zulassungsinhaber sind Daten vorzulegen, basierend auf dem letzten Zeitpunkt, zu dem die vom Prüfarzt beurteilten rPFS Daten entsprechend dem Studienprotokoll verfügbar sind und zu dem die Daten noch nicht signifikant durch Cross-Over beeinflusst wurden.	30. September 2015

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

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben wurden dem Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [European Medicines Agency (EMA) 2014] sowie dem EU Risk Management Plan (RMP) [Astellas Pharma GmbH 2014b] entnommen, da der EPAR zum Zeitpunkt der Fertigstellung mit Datum vom 18.12.2014 noch nicht vorlag.

Tabelle 3-20: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken [European Medicines Agency (EMA) 2014]

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Bedeutende identifizierte Risiken	Krampfanfälle Bluthochdruck Stürze Reduzierte Neutrophilenzahl Nicht-pathologische Fraktur Kognitive Störung/ Gedächtnisstörung Wechselwirkungen mit starken CYP2C8-Inhibitoren oder -Induktoren Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 sind
Bedeutende potentielle Risiken	Keine
Bedeutende fehlende Informationen	Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion Reproduktion/Fertilität Nicht-Weiße Patienten Patienten mit ECOG PS ≥ 2 Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung Patienten mit Hirnmetastasen oder mit für Krampfanfälle prädisponierende Baseline-Faktoren Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die vorher mit Abirateronacetat behandelt wurden

Tabelle 3-21: Pharmakovigilanzpläne – Laufende und geplante Studien im Pharmakovigilanz-Entwicklungsplan [European Medicines Agency (EMA) 2014]

Studie/ Aktivitätstyp, Titel und Kategorie (1-3)*	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status	Termin der Einreichung von Zwischen- oder Abschlussbericht (geplant und aktuell)
Post-Authorisation Sicherheitsstudie Kategorie: 3	Untersuchung der Sicherheit von Enzalutamid bei Patienten, die aus der pivotalen Studie aufgrund von gewissen Baseline-Faktoren hinsichtlich Umständen, die zu Krampfanfällen prädisponieren, ausgeschlossen waren.	Krampfanfälle	Laufend	Einreichung finales Protokoll: Juli 2013 Studienabschluss: Juni 2018 Einreichung Abschlussbericht: März 2019
Klinische Studie Kategorie: 3	Untersuchung des Effekts einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Enzalutamid und N-Desmethyl-Enzalutamid, bei Patienten mit normaler Leberfunktion und Patienten mit bereits existierender schwerer Leberfunktionsstörung.	Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Geplant	Einreichung finales Protokoll: März 2013 Studienabschluss: Mai 2014 Einreichung Abschlussbericht: November 2014
Klinische Studie Kategorie: 3	Untersuchung des Effekts einer mäßigen Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Enzalutamid und N-Desmethyl-Enzalutamid, bei Patienten mit normaler Leberfunktion und Patienten mit bereits existierender mäßiger Leberfunktionsstörung.	Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung	Geplant	Einreichung finales Protokoll: Februar 2014 Einreichung Abschlussbericht: Dezember 2015
Post-Authorisation Studie Kategorie: 3	Sammlung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten von Enzalutamid bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die mit Abirateronacetat vorbehandelt wurden.	Patienten mit metastasiertem CRPC, die vorher mit Abirateronacetat behandelt wurden	Laufend	Einreichung finales Protokoll: November 2013 Studienabschluss: Juni 2015 Einreichung Abschlussbericht: Dezember 2016
<p>CRPC: castration-resistant prostate cancer</p> <p>*Kategorie 1 sind auferlegte Aktivitäten, die für Nutzen-Risiko des Produktes als entscheidend betrachtet werden; Kategorie 2 sind spezifische Verpflichtungen; Kategorie 3 sind erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten (um spezifische Sicherheitsbedenken zu adressieren oder um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu messen)</p>				

Tabelle 3-22: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung
[Astellas Pharma GmbH 2014b, European Medicines Agency (EMA) 2014]

Sicherheits- bedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risiko- minimierung
Krampfanfälle	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird aufgenommen: <u>Risiko von Krampfanfällen</u></p> <p><i>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Diese schließen unter anderem folgende Faktoren mit ein: zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus. Außerdem könnte das Risiko für Krampfanfälle bei Patienten steigen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken.</i></p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Als Nebenwirkungen aufgelistet Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen <u>Krampfanfall</u></p> <p><i>In den klinischen Phase-III-Studien kam es bei 7 von 1671 Patienten (0,4 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen ein Patient (< 0,1 %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall erlitt. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisescalations-studie zeigen. Aus beiden Phase-III-Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen.</i></p> <p><i>In der AFFIRM-Studie kam es bei sechs von 800 Patienten (0,8 %), die nach einer Chemotherapie eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall. Im Placebo-Arm traten dagegen keine Krampfanfälle auf. Bei einigen dieser Patienten lagen potentiell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls unabhängig erhöht haben könnten. In der PREVAIL-Studie erlitt einer von 871 Chemotherapie-naiven Patienten (0,1 %), die eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, und ein Patient (0,1 %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall.</i></p> <p><i>Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt, könnte aber mit Daten aus In-vitro-Studien erklärt werden, die zeigten, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können.</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hypertonie Stürze Kognitive Störung/ Gedächtnisstörung Reduzierte Neutrophilenzahl Nicht-pathologische Fraktur	Fachinformation, Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) <i>Als Nebenwirkungen aufgeführt</i>	Keine
Wechselwirkungen mit starken CYP2C8-Inhibitoren oder – Induktoren Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 sind	In die Fachinformation, Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) wird aufgenommen: <u><i>Gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren</i></u> <i>Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren während der Behandlung sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg täglich reduziert werden. Nach Absetzen des starken CYP2C8-Inhibitors sollte die Dosis von Enzalutamid wieder auf die Dosis vor Einnahme des starken CYP2C8-Inhibitors erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5)</i> Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): <u><i>Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln</i></u> <i>Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen (siehe Beispiele in Abschnitt 4.5). Bevor die Behandlung mit Enzalutamid begonnen wird, sollte man sich einen Überblick über die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verschaffen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder Transporter sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte grundsätzlich vermieden werden, falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und falls Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind.</i> <i>Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulans gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z. B. Warfarin oder Acenocumarol), sollte der International Normalised Ratio- (INR-) Wert zusätzlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).</i>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Wechselwirkungen mit starken CYP2C8-Inhibitoren oder – Induktoren</p> <p>Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 sind</p>	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.5 (Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen) wird aufgenommen:</p> <p><u>Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid</u></p> <p><u>CYP2C8-Inhibitoren und -Induktoren</u></p> <p><i>CYP2C8 spielt eine wichtige Rolle bei der Elimination von Enzalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. Nach oraler Gabe des starken CYP2C8-Inhibitors Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 326 % an, während C_{max} von Enzalutamid um 18 % abnahm. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktiven Metaboliten stieg die AUC um 77 % an, während C_{max} um 19 % abnahm. Starke Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder Induktoren (z. B. Rifampicin) von CYP2C8 sollten während der Behandlung mit Enzalutamid vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).</i></p> <p><u>CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren</u></p> <p><i>CYP3A4 spielt eine untergeordnete Rolle bei der Metabolisierung von Enzalutamid. Nach oraler Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol (200 mg einmal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 41 % an, während C_{max} unverändert blieb. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem Metaboliten stieg die AUC um 27 % an, während C_{max} wiederum unverändert blieb. Bei Anwendung von Xtandi zusammen mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 ist keine Dosisanpassung erforderlich.</i></p> <p><u>Möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel</u></p> <p><u>Enzyminduktion</u></p> <p><i>Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter; daher sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind, zu erwarten. Die Abnahme der Plasmakonzentration kann erheblich sein und zu einer Reduktion oder einem Verlust der klinischen Wirkung führen. Zudem besteht das Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten. Enzyme, die induziert werden könnten, schließen CYP3A4 in der Leber und im Darm, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Wechselwirkungen mit starken CYP2C8-Inhibitoren oder – Induktoren</p> <p>Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 sind</p>	<p><i>Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT – Glucuronid-konjugierende Enzyme) ein. Das Transportprotein P-gp könnte ebenso induziert werden und möglicherweise auch andere Transporter, z.B. Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2), Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) und Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1).</i></p> <p><i>In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 und ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 ist. Die gleichzeitige Gabe von Enzalutamid (160 mg einmal täglich) mit einer oralen Einmalgabe von sensitiven CYP-Substraten an Patienten mit Prostatakarzinom führte zu einer Abnahme der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat) um 86 %, einer Abnahme der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) um 56 % und einer Abnahme der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) um 70 %. UGT1A1 könnte ebenfalls induziert werden. In einer klinischen Studie bei Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) hatte Xtandi (160 mg einmal täglich) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenös verabreichtem Docetaxel (75 mg/m² als Infusion alle 3 Wochen). Die AUC von Docetaxel sank um 12 % [Verhältnis der geometrischen Mittel (GMR) = 0,882 (90 %-KI: 0,767; 1,02)] während die C_{max} um 4 % [GMR = 0,963 (90 %-KI: 0,834; 1,11)] abnahm.</i></p> <p><i>Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln, die über den Metabolismus oder über aktiven Transport eliminiert werden, sind zu erwarten. Falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind, sollten diese Arzneimittel vermieden oder mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Gefahr einer Leberschädigung nach Paracetamolgabe ist bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Enzyminduktor behandelt werden, vermutlich höher.</i></p> <p><i>Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen beeinflusst werden:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analgetika (z. B. Fentanyl, Tramadol) • Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Doxycyclin) • Krebsarzneimittel (z. B. Cabazitaxel) • Antikoagulantien (z. B. Acenocoumarol, Warfarin) • Antiepileptika (z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure) • Antipsychotika (z. B. Haloperidol) • Betablocker (z. B. Bisoprolol, Propranolol) 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
<p>Wechselwirkungen mit starken CYP2C8-Inhibitoren oder – Induktoren</p> <p>Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 sind</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kalziumantagonisten (z. B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil) • Herzglykoside (z. B. Digoxin) • Kortikosteroide (z. B. Dexamethason, Prednisolon) • antivirale HIV-Arzneimittel (z. B. Indinavir, Ritonavir) • Hypnotika (z. B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem) • Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z.B. Atorvastatin, Simvastatin) • Schilddrüsenhormone (z. B. Levothyroxin) <p><i>Das volle Induktionspotential von Enzalutamid zeigt sich eventuell erst einen Monat nach Behandlungsbeginn, wenn der Steady State der Plasmakonzentration von Enzalutamid erreicht ist, obwohl einige Induktionseffekte auch schon vorher auftreten können. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die Substrate von CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 oder UGT1A1 sind, sollte während des ersten Behandlungsmonats mit Enzalutamid auf einen möglichen Verlust der pharmakologischen Wirkungen (oder eine Verstärkung der Wirkung, wenn aktive Metaboliten gebildet werden) geachtet und gegebenenfalls eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid (5,8 Tage, siehe Abschnitt 5.2) kann die Wirkung auf die CYP-Enzyme für einen Monat oder auch länger anhalten. Eine schrittweise Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel könnte erforderlich sein, wenn die Behandlung mit Enzalutamid beendet wird.</i></p>	Keine
<p>Patienten mit mit schwerer Nierenfunktionsstörung</p>	<p>Fachinformation, Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) beinhaltet:</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p><i>Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).</i></p> <p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird aufgenommen:</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p><i>Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen mit Enzalutamid vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Patienten mit mit schwerer Nierenfunktionsstörung	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) wird aufgenommen:</p> <p><u>Nierenfunktionsstörung</u></p> <p><i>Bisher wurde noch keine formale Studie mit Enzalutamid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung abgeschlossen. Patienten mit einem Serumkreatinin > 177 µmol/l (2 mg/dl) wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse muss bei Patienten mit Kreatininwerten (CrCl) ≥ 30 ml/min (berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel) keine Dosisanpassung vorgenommen werden. Enzalutamid wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht, weshalb diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden sollten. Es ist unwahrscheinlich, dass Enzalutamid durch intermittierende Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse vollständig eliminiert wird.</i></p>	Keine
Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Fachinformation, Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) beinhaltet:</p> <p><u>Leberfunktionsstörung</u></p> <p><i>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B). Xtandi wird nicht für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</i></p> <p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird aufgenommen:</p> <p><u>Leberfunktionsstörung</u></p> <p><i>Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist Vorsicht geboten, da die Daten bei vorliegender mäßiger Leberfunktionsstörung nicht abschließend sind (siehe Abschnitt 5.2). Da keine Daten von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen und Enzalutamid primär hepatisch eliminiert wird, wird Xtandi nicht für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen.</i></p> <p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) wird aufgenommen:</p> <p><u>Leberfunktionsstörung</u></p> <p><i>Die Pharmakokinetik von Enzalutamid wurde bei Probanden, die bei Studienbeginn eine leichte (N=6) oder mäßige (N=8) Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) aufwiesen, sowie bei 14 Kontrollprobanden mit normaler Leberfunktion untersucht. Im Vergleich zu gesunden Probanden stiegen nach oraler Einmalgabe von 160 mg Enzalutamid die AUC und die C_{max} von Enzalutamid bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung	<p><i>um 5 % und 24 % an, während bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung die AUC um 29 % anstieg und die Cmax um 11 % abnahm. Im Vergleich zu gesunden Probanden stiegen für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktivem Metaboliten die AUC und die Cmax bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung um 14 % bzw. 19 % an, während bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung die AUC um 14 % anstieg und die Cmax um 17 % abnahm. In der Gruppe der Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung kam es jedoch nur zu einer leichten Beeinträchtigung der Parameter, die auf die metabolische Funktion schließen lassen (Albumin, Prothrombinzeit). Daher kann ein stärkerer Effekt bei anderen Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung nicht ausgeschlossen werden.</i></p> <p><i>Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) zu Studienbeginn wurden von klinischen Studien ausgeschlossen.</i></p>	Keine
Reproduktion/Fertilität	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) wird aufgenommen:</p> <p><u>Frauen im gebärfähigen Alter</u></p> <p><i>Es liegen keine Daten zur Anwendung von Xtandi in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.</i></p> <p><u>Kontrazeption bei Männern und Frauen</u></p> <p><i>Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid oder seine Metaboliten im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist während und für 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Enzalutamid erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für 3 Monate danach erforderlich. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</i></p> <p><u>Schwangerschaft</u></p> <p><i>Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Enzalutamid ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder werden können (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).</i></p> <p><u>Stillzeit</u></p> <p><i>Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.</i></p> <p><u>Fertilität</u></p> <p><i>Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid das Reproduktionssystem bei männlichen Ratten und Hunden beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Nicht-Weiße Patienten	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird aufgenommen:</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> <u>MDV3100-03 (PREVAIL)-Studie (Chemotherapie-naive Patienten)</u> <i>Die Patienten wurden, bezogen auf ihre demographischen Merkmale und Krankheitsmerkmale, zu Beginn der Studie gleichmäßig auf die beiden Behandlungsarme verteilt. Das mediane Alter betrug 71 Jahre (Bereich 42 – 93 Jahre) und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war 77 % Kaukasier, 10 % Asiaten, 2 % Schwarze und 11 % andere oder Patienten unbekannter ethnischer Zugehörigkeit.</i></p> <p><u>CRPC2 (AFFIRM)-Studie (Patienten, die zuvor Chemotherapie erhalten hatten)</u> <i>Die folgenden demografischen Merkmale der Patienten und ihre Krankheitsmerkmale waren zu Studienbeginn gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt. Das mediane Alter betrug 69 Jahre (41–92 Jahre) und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war wie folgt: 93 % Kaukasier, 4 % Schwarze, 1 % Asiaten und 2 % andere.</i></p> <p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) wird aufgenommen:</p> <p><u>Ethnische Zugehörigkeit</u> <i>Die Mehrheit der Patienten in den klinischen Studien (> 84 %) waren Kaukasier. Ausgehend von den pharmakokinetischen Daten aus einer Studie mit japanischen Patienten mit Prostatakarzinom gibt es keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition zwischen Japanern und Kaukasiern. Es stehen keine ausreichenden Daten zur Bewertung potentieller Unterschiede in der Pharmakokinetik von Enzalutamid in anderen ethnischen Gruppen zur Verfügung.</i></p>	Keine
Patienten mit ECOG PS ≥ 2	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird aufgenommen:</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> <u>MDV3100-03 (PREVAIL)-Studie (Chemotherapie-naive Patienten)</u> <i>Achtundsechzig Prozent (68 %) der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 und 32 % der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 1.</i></p> <p><u>CRPC2 (AFFIRM)-Studie (Patienten, die zuvor Chemotherapie erhalten hatten)</u> <i>91,5 % der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0–1 und 8,5 % der Patienten von 2.</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Patienten mit schwerer Herz-Kreislauf-Erkrankung	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird aufgenommen:</p> <p><u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> <u>MDV3100-03 (PREVAIL)-Studie (Chemotherapie-naive Patienten)</u></p> <p><i>Insgesamt wurden 1.717 asymptomatische oder mild symptomatische Chemotherapie-naive Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Enzalutamid oral in einer Dosierung von 160 mg einmal täglich (N = 872) oder Placebo oral einmal täglich (N = 845). Patienten mit viszeralen Erkrankungen sowie Patienten mit leichter bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA Klasse 1 oder 2) in der Vorgeschichte.</i></p> <p><u>CRPC2 (AFFIRM)-Studie (Patienten, die zuvor Chemotherapie erhalten hatten)</u></p> <p><i>Aus der AFFIRM-Studie wurden folgende Patienten ausgeschlossen: Patienten mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen, wie z.B. nicht kontrolliertem Bluthochdruck, kürzlichem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz mit NYHA-(New York Heart Association-) Stadium III oder IV (außer bei einer Auswurfraction $\geq 45\%$), klinisch signifikanten ventrikulären Arrhythmien oder AV-Block (ohne dauerhaften Herzschrittmacher).</i></p>	Keine
Patienten mit Hirnmetastasen oder zu Krampfanfällen prädisponierenden Baseline-Faktoren	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird aufgenommen:</p> <p><u>Risiko von Krampfanfällen</u></p> <p><i>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Diese schließen unter anderem folgende Faktoren mit ein: zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus. Außerdem könnte das Risiko für Krampfanfälle bei Patienten steigen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken.</i></p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Als Nebenwirkungen aufgelistet</p> <p><u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u></p> <p><u>Krampfanfall</u></p> <p><i>In den klinischen Phase-III-Studien kam es bei 7 von 1671 Patienten (0,4 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen ein Patient (< 0,1 %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall erlitt. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisescalationsstudie zeigen. Aus beiden Phase-III-Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen.</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p><i>In der AFFIRM-Studie kam es bei sechs von 800 Patienten (0,8 %), die nach einer Chemotherapie eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall. Im Placebo-Arm traten dagegen keine Krampfanfälle auf. Bei einigen dieser Patienten lagen potentiell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls unabhängig erhöht haben könnten. In der PREVAIL-Studie erlitt einer von 871 Chemotherapie-naiven Patienten (0,1 %), die eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, und ein Patient (0,1 %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall.</i></p> <p><i>Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt, könnte aber mit Daten aus In-vitro-Studien erklärt werden, die zeigten, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können.</i></p> <p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird aufgenommen: <u>MDV3100-03 (PREVAIL)-Studie (Chemotherapie-naive Patienten)</u> <i>Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder Umständen, die zu Krampfanfällen prädisponieren, und Patienten mit mäßigen oder starken Schmerzen, verursacht durch das Prostatakarzinom, wurden ausgeschlossen. Die Studienmedikation wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung (bestätigte radiologische Progression, Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses oder klinische Progression) und dem Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder der Therapie mit einem in der klinischen Prüfung befindlichen Wirkstoff oder bis zu inakzeptabler Toxizität fortgesetzt.</i></p> <p><u>CRPC2 (AFFIRM)-Studie (Patienten, die zuvor Chemotherapie erhalten hatten)</u> <i>Für einen Krampfanfall prädisponierte Patienten (siehe Abschnitt 4.8) und Patienten, die eine Behandlung mit Arzneimitteln erhielten, die die Krampfschwelle herabsetzen.</i></p>	
Patienten mit metastasiertem CRPC, die mit Abirateronacetat vorbehandelt wurden	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird aufgenommen: <u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u> <u>CRPC2 (AFFIRM)-Studie (Patienten, die zuvor Chemotherapie erhalten hatten)</u> <i>Die Effektivität von Enzalutamid bei Patienten, die bereits Abirateronacetat erhalten haben, wurde nicht untersucht.</i></p>	Keine
<p>BCRP: Breasts Cancer Resistance Protein; CR_{CL}: Creatinine Clearance; CRPC : Castration-resistant prostate cancer; CYP : Cytochrome P450; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; INR:International Normalized Ratio; MRP: Multidrug resistant-associated protein; OATP: Organic anion-transporting polypeptide; PS: Performance Status; UGT: Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase</p>		

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

Nicht zutreffend

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Informationen bezüglich den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der deutschen Produktinformation von Enzalutamid (Xtandi) [Astellas Pharma GmbH 2014a], dem Bewertungsbericht des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [European Medicines Agency (EMA) 2014] sowie dem EU-Risk Management Plan (RMP) [Astellas Pharma GmbH 2014b] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Produktinformation [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 2014a.
2. Astellas Pharma GmbH. EU-Risk Management Plan Enzalutamide (Xtandi®). Castration-resistant Prostate Cancer. Stand: 10.2014. 2014b.
3. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report for Xtandi. Procedure No. EMEA/H/C/002639/II/0008. Stand: 23.10.2014. 2014.