

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (XtandiTM)

Astellas Pharma GmbH

Ergänzungen

*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.*

Nachgereichte Angaben zu den am 18.12.2014
eingereichten Dossierunterlagen gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo
Dossier-Nr. 2015-01-01-D-146

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
1 Modul 1	5
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	5
2 Modul 2	5
3 Modul 3 A	10
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	10
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	10
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	17
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	27
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	31
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	35
3.3.8 Referenzliste	37
4 Modul 4 A	38
Anhang 4-F – Einstufung des Verzerrungspotentials	38

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	5
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	6
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)	6
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	7
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	7
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	11
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	15
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	17
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	27
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	29
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).....	30
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	31
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten der erwarteten Versorgungsanteile von Enzalutamid	36
Tabelle 4-1 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PREVAIL.....	38

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

1 Modul 1

Durch die vom G-BA am 09.01.2015 geforderten Ergänzungen in Modul 3A Abschnitt 3.3 ergeben sich Änderungen in Modul 1 Abschnitt 1.7. Der hier dargestellte Abschnitt soll den Abschnitt 1.7 in Modul 1 (datiert 18.12.2014) ersetzen.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	51.383,04 €	770.745.645 €
		- 52.284,30 €	- 1.505.787.926 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Spannweite begründet sich durch die unterschiedlichen Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen sowie durch die Spanne bei den Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>c: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wird auf die Nachkommastellen verzichtet.</p>			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
770.745.645 €- 1.505.787.926 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{c,b}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	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.	51.383,04 € - 52.284,30 €	770.745.645 € - 1.505.787.926 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Spannweite begründet sich durch die unterschiedlichen Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen sowie durch die Spanne bei den Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>c: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wird auf die Nachkommastellen verzichtet.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
770.745.645 €-
1.505.787.926 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b, c}	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)	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.	1.469,95 €	22.049.250 €
				-	-
				2.371,21 €	68.290.848 €
Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien					
A	siehe oben	Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen + Beibehaltung der bestehenden	siehe oben	1.933,10 €	28.996.478 €
				-	-
				3.042,41 €	87.621.365 €

		Androgendeprivation (LHRH-Analagon)			
A	siehe oben	Abirateronacetat + Prednisolon + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analagon)	siehe oben	51.413,23 € - 52.314,49 €	771.198.428 € - 1.506.657.269 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Spannweite begründet sich durch die unterschiedlichen Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen sowie durch die Spanne bei den Patienten in der Zielpopulation.

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

2 Modul 2

Keine Ergänzung/Veränderung vorgenommen.

3 Modul 3 A

Durch die vom G-BA am 09.01.2015 geforderten Ergänzungen in Modul 3A Abschnitt 3.3 ergeben sich Änderungen in den Abschnitten 3.3.1 - 3.3.6 sowie in 3.3.8. Die hier dargestellten Abschnitte sollen diese Abschnitte in Modul 3A (datiert 18.12.2014) ersetzen.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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 + 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 täglich	Kontinuierlich	365
		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutanes Depot	Kontinuierlich	28 bis 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 subkutanes Depot	Kontinuierlich	28 bis 365
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	Kontinuierlich	365
		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutanes Depot	Kontinuierlich	28 bis 365
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Bicalutamid) + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation	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
		Einmal monatlich bis einmal jährlich	Kontinuierlich	28 bis 365

(LHRH-Analogon)		subkutanes Depot		
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-Analogon)		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>				

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

Tabelle 3-10 bildet 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.“

Als steroidale Begleitmedikation für Abirateronacetat wurde 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-Analoga. [Medivation 2014]

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

Als LHRH-Analoga sind in dieser Indikation in Deutschland Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin, Degarelix und Abarelix zugelassen.

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.

Seit 01.06.2014 ist Abarelix (Plenaxis[®]) ‚außer Vertrieb‘ gesetzt [Lauer-Fischer 2014m], deshalb wird bei den Kosten ausschließlich Degarelix (Firmagon[®]) berücksichtigt.

Degarelix (Firmagon[®]) wird in einer einmaligen Anfangsdosis von 240 mg in zwei nacheinander verabreichten subkutanen Injektionen gespritzt (Firmagon[®] 120 mg). In der darauffolgenden Erhaltungsdosis werden 80 mg monatlich verabreicht (Firmagon[®] 80 mg). [Ferring GmbH 2014a, Ferring GmbH 2014b]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Beim abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation werden die Kosten für die LHRH-Analoga zugrunde gelegt.

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-Analogen. [Mottet 2014, Wirth 2014] Entsprechend werden hier die Kosten in Kombination mit LHRH-Analoga 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-Analogon 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-Analogon herangezogen.

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 3-1). 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 (LHRH-Analogon)		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	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 subkutan Depot	365

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	365
		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	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	365
		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	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	365
		Einmal täglich	365
		Einmal monatlich bis einmal jährlich subkutan Depot	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				
Enzalutamid				
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
Degarelix	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: 2,7 mg	365 x 2,7 mg = 985,5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen)</i>				
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
Degarelix	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: 2,7 mg	365 x 2,7 mg = 985,5 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 (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 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 (Buserelin-acetat)	365 x 0,11 mg = 40,2 mg
Degarelix	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: 2,7 mg	365 x 2,7 mg = 985,5 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 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 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
Degarelix	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: 2,7 mg	365 x 2,7 mg = 985,5 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 Triptorelin-haltigen 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 €
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 €

Degarelix	Firmagon® 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 545,78 €	514,37 €
	Firmagon® 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 2 Stück, N2 333,38 €	313,73 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<i>Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon)</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 €
Degarelix	Firmagon® 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 545,78 €	514,37 €
	Firmagon® 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 2 Stück, N2 333,38 €	313,73 €
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-Analogon)</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 €
Degarelix	Firmagon® 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 545,78 € Firmagon® 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 2 Stück, N2 333,38 €	514,37 € 313,73 €
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-Analogon)		
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 €

Degarelix	Firmagon® 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, N3 545,78 €	514,37 €
	Firmagon® 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 2 Stück, N2 333,38 €	313,73 €

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, Lauer-Fischer 2014k, Lauer-Fischer 2014l]

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-Analoga 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 (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.	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, Ferring GmbH 2014a, Ferring GmbH 2014b, 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 (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 noch nicht indiziert ist.	Keine	Keine	Keine

+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analagon)				
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.	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 €	748.696.395 €- 1.437.497.078 €

+ Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analagon)			
Histrelin	Siehe oben	1.469,95 €	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 €	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 €	28.582.500 €- 54.878.400 €
Degarelix	Siehe oben	2.371,21 € ^e	35.568.150 €- 68.290.848 €
Gesamt	Siehe oben	51.383,04 €- 52.284,30 €^h	770.745.645 €- 1.505.787.926 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analagon)			
Histrelin	Siehe oben	1.469,95 €	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 €	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 €	28.582.500 €- 54.878.400 €
Degarelix	Siehe oben	2.371,21 € ^e	35.568.150 €- 68.290.848 €
Gesamt	Siehe oben	1.469,95 €- 2.371,21 €ⁱ	22.049.250 €- 68.290.848 €

Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien			
Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen			
Flutamid	Siehe oben	463,15 €	6.947.228 €- 13.338.677 €
Bicalutamid	Siehe oben	671,20 € ^b	10.067.978 €- 19.330.517 €
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)			
Histrelin	Siehe oben	1.469,95 €	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 €	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 €	28.582.500 €- 54.878.400 €
Degarelix	Siehe oben	2.371,21 € ^e	35.568.150 €- 68.290.848 €
Gesamt	Siehe oben	1.933,10 €- 3.042,41 €	28.996.478 €- 87.621.365 €
Abirateronacetat			
Abirateronacetat	Siehe oben	49.887,36 € ^m	748.310.408 €- 1.436.755.982 €
+ Prednisolon			
Prednisolon	Siehe oben	55,92 €	838.770 €- 1.610.438 €
+ Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen)			
Histrelin	Siehe oben	1.469,95 €	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 €	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 €	28.582.500 €- 54.878.400 €
Degarelix	Siehe oben	2.371,21 € ^e	35.568.150 €- 68.290.848 €

Gesamt	Siehe oben	51.413,23 €- 52.314,49 €	771.198.428 €- 1.506.657.269 €
<p>a: Jahrestherapiekosten je Patient jeweils multipliziert mit 15.000 bzw. 28.800 Patienten.</p> <p>b: Tagestherapiekosten von 136,75 € multipliziert mit 365 Tagen</p> <p>c: 1 Packung Vantas 50 mg Implantat N3</p> <p>d: 2 Packungen Pamorelin[®] LA 22,5 mg N1</p> <p>e: 2 Packungen Zoladex[®] 10,8 mg N2</p> <p>f: 2 Packungen ELIGARD 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung N1</p> <p>g: 2 Packungen Profact[®] Depot 9,45 mg N2</p> <p>h: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3 plus Xtandi 40 mg N2; oberer Wert: 1 Packung Firmagon[®] 120 mg N2 plus 4 Packungen Firmagon[®] 80 mg N3 plus Xtandi 40 mg N2</p> <p>i: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3; oberer Wert: 1 Packung Firmagon[®] 120 mg N2 plus 4 Packungen Firmagon[®] 80 mg N3</p> <p>j: Tagestherapiekosten von 1,27 € multipliziert mit 365 Tagen</p> <p>k: Tagestherapiekosten von 1,84 € multipliziert mit 365 Tagen</p> <p>l: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3 plus Flutamid 250 mg N3; oberer Wert: 1 Packung Firmagon[®] 120 mg N2 plus 4 Packungen Firmagon[®] 80 mg N3 plus Bicalutamid 50 mg N3</p> <p>m: Tagestherapiekosten von 136,68 € multipliziert mit 365 Tagen</p> <p>n: Tagestherapiekosten von 0,15 € multipliziert mit 365 Tagen</p> <p>o: unterer Wert der Spanne: 1 Implantat Vantas 50 mg Implantat N3 plus Zytiga[®] 250 mg N2 plus Prednisolon 10 mg N3; oberer Wert: 1 Packung Firmagon[®] 120 mg N2 plus 4 Packungen Firmagon[®] 80 mg N3 plus Zytiga[®] 250 mg N2 plus Prednisolon 10 mg N3</p> <p>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.</p> <p>q: 1 Packung Firmagon[®] 120 mg N2 plus 4 Packungen Firmagon[®] 80 mg N3</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

[...]

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. 157.000.000 € liegen.

Tabelle 3-1: 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 €- 1.505.787.926 € ^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 €- 156.852.909 € ^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 €- 115.025.467 € ^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: 1 Packung Firmagon® 120 mg N2 plus 4 Packungen Firmagon® 80 mg N3 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: 1 Packung Firmagon® 120 mg N2 plus 4 Packungen Firmagon® 80 mg N3 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: 1 Packung Firmagon® 120 mg N2 plus 4 Packungen Firmagon® 80 mg N3 plus Xtandi 40 mg N2 für 2.200 Patienten</p>		

3.3.8 Referenzliste

Die folgenden Referenzen ergaben sich zusätzlich durch die vom G-BA geforderten Ergänzungen in Abschnitt 3.3:

1. Ferring GmbH. FIRMAGON 80 mg. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 10.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2015]. 2014a.
2. Ferring GmbH. FIRMAGON 120 mg. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 10.2014. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 13.01.2015]. 2014b.
3. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Firmagon 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 3 St [online]. Stand: 01.10.2014 [Zugriff: 14.01.2015]. 2014k.
4. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Firmagon 120 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 2 St [online]. Stand: 01.10.2014 [Zugriff: 14.01.2015]. 2014l.
5. Lauer-Fischer. LAUER-Taxe zu Plenaxis 100 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung 1 St [online]. Stand: 01.10.2014 [Zugriff: 14.01.2015]. 2014m.

4 Modul 4 A

Der G-BA hat am 09.01.2015 Ergänzungen in Modul 4A Anhang 4-F (datiert 18.12.2014) auf der Seite 670 und den Seiten 674-685 gefordert.

Anhang 4-F – Einstufung des Verzerrungspotentials

Tabelle 4-1 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PREVAIL

Studie: PREVAIL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MDV3100-3 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	A

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet, und die Bewertung des Endpunktes erfolgte unabhängig. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung des Endpunktes ein. Da es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und keine sonstigen endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte identifiziert werden konnten wird das Verzerrungspotential mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patiententjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N = 1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries (SMQ)* oder *preferred terms***1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patiententage durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 **1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientennjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patiententjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. (A)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)
