

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Darolutamid (NUBEQA®)*

Bayer Vital GmbH

### **Modul 3 A**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 12.08.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	30
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	31
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	40
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	54
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	75
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	82
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	82
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	84

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	85
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	86

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms .....	16
Tabelle 3-2: Übersicht zu Graduierungsgruppen auf Basis des Gleason-Systems .....	18
Tabelle 3-3: UICC-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms.....	18
Tabelle 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms ICD-10 C61 nach Altersgruppen für die Jahre 2013-2022 in Deutschland.....	26
Tabelle 3-5: Prävalenz und Überlebensraten des Prostatakarzinoms in Deutschland 2019-2020.....	27
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	28
Tabelle 3-7: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre.....	29
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	30
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	37
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	41
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	52
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	53
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-16: Nebenwirkungen, die bei nmCRPC- und mHSPC-Patienten unter Behandlung mit Darolutamid in der ARAMIS- und der ARANOTE-Studie berichtet wurden <sup>a</sup> .....	70
Tabelle 3-17: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit mHSPC unter der Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel in der ARASENS-Studie berichtet wurden <sup>a, b</sup> ..	71
Tabelle 3-18: Übersicht der Sicherheitsprobleme .....	77
Tabelle 3-19: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	78
Tabelle 3-20: Tabellarische Darstellung wichtiger Risiken und fehlender Informationen sowie aller routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung .....	79
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	83

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet..... 86

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom (modifiziert nach [28]) .....	20

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Mittlere Exposition (Area Under the Curve)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BRD	Bundesrepublik Deutschland
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration-resistant Prostate Cancer)
CSPC	Kastrationssensitives Prostatakarzinom (Castration-sensitive Prostate Cancer)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ctDNA	Zirkulierende Tumor-DNA (Circulating Tumor DNA)
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EAU	European Association of Urology
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen in Deutschland (German Diagnosis Related Groups)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HR	Hazard Ratio
HRPC	Hormonresistentes Prostatakarzinom (Hormone-refractory Prostate Cancer)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HSPC	Hormonsensitives Prostatakarzinom (Hormone-sensitive Prostate Cancer)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> revision)
InEk	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
IU	International Unit
KHEntgG	Krankenhausentgeltgesetz
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
nmHSPC	Nicht-metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Nonmetastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)
NYHA	New York Heart Association
OATP	Organisches Anion-Transporterpolypeptid
P-gp	P-Glycoprotein
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagementplan (Risk Management Plan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TNM	Tumor-Lymphknoten-Metastasen (Tumor-Node-Metastasis)
UICC	Union Internationale Contre le Cancer/Union for International Cancer Control
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ZfKD	Zentrum für Krebsregister-Daten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

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 Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Darolutamid (NUBEQA®) ist zugelassen:

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

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

- Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid  
oder
- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid  
oder

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

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

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs.1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 10. Oktober 2024 statt (Beratungsanforderung 2024-B-187) [2].

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

BAYER schließt sich den Ausführungen des G-BA an, mit denen die Bestimmung der ZVT begründet wurde und folgt der Festlegung der ZVT.

*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. 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 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zum Anwendungsgebiet basieren auf der aktuell gültigen Fachinformation von Darolutamid [1]. Die ZVT wurde aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs vom 10. Oktober 2024 (Beratungsanforderung 2024-B-187) entnommen [2].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA<sup>®</sup> 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung vom 04. November 2024) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-187 Darolutamid zur Behandlung des Prostatakarzinoms. 2024.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### Ursachen und Pathogenese

Das Prostatakarzinom (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10] C61) ist eine bösartige Neubildung der Prostata (Vorsteherdrüse) und die häufigste maligne Krebserkrankung bei Männern in Deutschland. Im Jahr 2020 wurden für das Prostatakarzinom 65.820 Neuerkrankungen berichtet, was einem Anteil von 25,1% an allen Krebsneuerkrankungen entspricht [1]. Mit 15.403 Todesfällen und einem Anteil von 12,3% an allen Krebssterbefällen ist das Prostatakarzinom in Deutschland die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern [1]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beträgt über alle Stadien hinweg 91%. Durch spezifische Früherkennungsmaßnahmen kann das Prostatakarzinom in den lokalen Stadien der Erkrankung kurativ therapiert werden. Im Gegensatz hierzu ist die Erkrankung im metastasierten Stadium in der Regel nicht mehr kurativ therapierbar und die relative 5-Jahres-Überlebensrate mit nur noch 54% stark reduziert [1].

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

#### Verlauf und Symptome

Das Prostatakarzinom kann in seinen Verlaufsformen sehr unterschiedlich sein. Bösartige Veränderungen der Prostata können so langsam wachsen, dass sie zu Lebzeiten des Patienten keinerlei Beschwerden verursachen. Lokale Erkrankungen, die die häufigere Form des Prostatakarzinoms darstellen, werden als potenziell kurativ therapierbar eingestuft, doch auch langsam wachsende Tumore können sich mit der Zeit über ihre eigene begrenzende Kapsel

hinaus entlang der Nervenfasern in Lymphbahnen und -knoten sowie in die Knochen und viszerale Organe ausbreiten. Die Diagnose in ein fortgeschrittenes Stadium kann sowohl *de novo* erfolgen, als auch durch ein Rezidiv nach Lokalthherapie eintreten. Patienten mit Prostatakarzinom in einem fortgeschrittenen Stadium haben generell eine schlechtere Prognose, denn Tumoren mit sehr aggressivem Wachstum und rascher Ausbreitung und Metastasierung oder kastrationsresistente Prostatakarzinome können nicht mehr kurativ behandelt werden und führen innerhalb weniger Jahre zum Tod des Patienten [2, 5].

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom im Frühstadium ist meist asymptomatisch und bleibt oft lange unbemerkt. Erst wenn der Tumor eine gewisse Größe erreicht hat und zur Einengung der Harnröhre oder der Blase sowie Beschwerden beim Urinieren führt, wird das Prostatakarzinom mehrheitlich diagnostiziert [4, 6]. Im Rahmen von Früherkennungsmaßnahmen oder durch ein prostataspezifisches Antigen (PSA)-Screening wird das Prostatakarzinom auch bei Patienten diagnostiziert, die zu diesem Zeitpunkt noch asymptomatisch waren [2]. Die häufig auftretenden Symptome sind vermehrter Harndrang (Pollakisurie), schwacher Harnstrahl, schmerzhaftes Wasserlassen (Algurie), erschwerte Harnentleerung (Dysurie) und das Gefühl einer nicht vollständigen Entleerung der Blase [4]. Diese Symptome sind jedoch nicht nur charakteristisch für ein Prostatakarzinom, sondern können auch bei einer gutartigen Vergrößerung der Prostata, der benignen Prostatahyperplasie, auftreten. Mit Fortschreiten der Erkrankung des Prostatakarzinoms kommen weitere Beschwerden hinzu wie Schmerzen in der Prostata, Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit, schmerzhafte oder verminderte Ejakulation, geringere Erektion oder Impotenz und Beschwerden beim Stuhlgang. Das Auftreten von Metastasen ist mit zusätzlichen Symptomen wie v. a. Knochenschmerzen verbunden, die die Lebensqualität der Patienten weiter einschränken können [5, 6]. Über 80% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom leiden unter schmerzhaften Knochenmetastasen in der Wirbelsäule, dem Becken oder dem Brustkorb [2]. Des Weiteren können nicht-viszerale Metastasen im Weichteilgewebe oder in den Lymphknoten sowie viszerale Metastasen in inneren Organen wie beispielsweise der Leber oder der Lunge oder auch im Gehirn vorkommen [2, 4]. Im metastasierten Stadium ist eine Heilung nicht mehr möglich und die Primärzielsetzung liegt auf der Lebensverlängerung und Lebensqualität der Patienten [2].

### **Stadieneinteilung und Risikoklassifikation**

Die Beurteilung des Risikos eines individuellen Patienten mit einem Prostatakarzinom basiert auf der Stadieneinteilung des Tumors, der histologischen Gradeinteilung entsprechend dem Gleason-Score sowie der Höhe und dem Verlaufsmuster des PSA-Wertes. Für die Risikoabschätzung im metastasierten Stadium sind die Anzahl und Lokalisation der Metastasen relevant und ob die Metastasierung schon bei Erstdiagnose vorliegt (synchron oder *de novo*-Erkrankung) oder nach einer initialen lokalen Behandlung des Prostatakarzinoms auftritt (metachron oder rezidivierte Erkrankung) [7, 8].

Da die Verläufe sehr unterschiedlich sein können, ist das Ziel dieser Klassifizierungssysteme eine Vereinheitlichung bestimmter Patientengruppen hinsichtlich Prognose sowie eine Optimierung der Therapie. Derzeit werden vor allem drei unterschiedliche

Klassifizierungssysteme verwendet: Die Tumor-Lymphknoten-Metastasen (TNM)-Klassifikation von 2009, die Gleason-Klassifizierung sowie die Stadien-/Prognoseeinteilung der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [9, 10].

Die TNM-Klassifikation beschreibt die Größe und Ausbreitung der Tumore und wird als Standardklassifikation beim Prostatakarzinom eingesetzt. Für die Klassifikation sind drei Kriterien maßgeblich, die Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), die Beteiligung der Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Metastasen (M). Die Ziffern hinter den Buchstaben geben Hinweise auf die Ausdehnung des Tumors (T1-4), Zahl und Lage der befallenen Lymphknoten (N0 und N1) und das Vorhandensein oder Fehlen von entfernten Metastasen (M0 und M1) [10]. Ein Überblick über das TNM-Klassifikationssystem findet sich in Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

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

<b>Stadium</b>	<b>Beschreibung</b>
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>M – Fernmetastasen<sup>d</sup></b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
<i>M1a</i>	<i>Nur nicht regionäre(r) Lymphknoten</i>
<i>M1b</i>	<i>Knochen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen</i>
<i>M1c</i>	<i>Viszerale Lokalisation(en) mit oder ohne Lymphknoten- oder Knochenmetastasen</i>
<p>a: Ein Tumor, der durch Nadelbiopsie in einem oder beiden Lappen gefunden wird, aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, wird als T1c klassifiziert.</p> <p>b: Invasion in den Apex der Prostata oder in die Prostatakapsel (aber nicht darüber hinaus) wird als T2 (nicht T3) klassifiziert.</p> <p>c: Eine Metastase, die nicht größer als 0,2 cm ist, kann mit pN1mi verschlüsselt werden.</p> <p>d: Wenn Metastasen in mehr als einer Lokalisation nachweisbar sind, soll die höchste Kategorie benutzt werden (pM1c).</p> <p>PSA: Prostataspezifisches Antigen; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen</p> <p>Quelle: [10]</p>	

Der Gleason-Score ist ein weltweit etabliertes Gradierungssystem zur histologischen Beurteilung des Prostatakarzinoms mit prognostischem Wert [11-13]. Für die Ermittlung des Gleason-Scores erfolgt die numerische Beurteilung des Entdifferenzierungsgrades von Zellmustern des Drüsengewebes, um zu verdeutlichen, inwieweit sich die Tumorzellen von gesunden Zellen unterscheiden. Die erste Zahl entspricht dem primären Differenzierungsgrad und ist das Muster, das im Tumor am häufigsten vorkommt. Die zweite Zahl gibt das zweithäufigste (sekundäre) Zellmuster oder das bösartigste Zellmuster wieder. Die Risikobeurteilung/das Grading anhand des Scores ergibt sich durch eine Gegenüberstellung der Einzelauswertungen und einer abschließenden Addition der ermittelten Werte (primäres Zellmuster + sekundäres Zellmuster oder bösartigstes Zellmuster). Die Skala reicht von 2 bis 10 und je höher die Summe, desto geringer ist der Differenzierungsgrad und desto größer die Abweichung vom gesunden Gewebe. Ab einem Wert von 6 wird ein Tumor als maligne eingestuft.

Für eine verbesserte Risikostratifizierung des Tumors (z. B. deutliche Unterscheidung 4+5 oder 5+4) wurde im Rahmen einer internationalen Konsensuskonferenz von Uropathologen ein neues Graduierungssystem vorgeschlagen und diskutiert, das von der Mehrheit der Teilnehmer unterstützt wurde [9, 14]. Es basiert auf dem Gleason-System und unterscheidet fünf Graduierungsgruppen (Tabelle 3-2).

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

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

Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach dem UICC-System fasst die TNM-Klassifizierung in verkürzter Form zusammen [10]. Dabei werden die Stadien T1-2 N0 M0 unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom gemeinsam erfasst. Die Stadien T3-4 N0 M0 umfassen das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom und die Stadien N1 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet. Zusätzlich soll der UICC-Score durch die Berücksichtigung des Gleason-Scores und des PSA-Wertes die Identifizierung von Risikogruppen für ein Rezidiv bei Patienten mit bisher lokal abgegrenztem Prostatakarzinom ermöglichen [2]. Das UICC-System kombiniert die TNM-Klassifikation und den Gleason-Score unter Einbeziehung des PSA-Wertes. Ist der PSA-Wert erhöht, kann dies auf Gewebeeränderungen hindeuten. Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC ist Tabelle 3-3 zu entnehmen.

Tabelle 3-3: UICC-Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

TNM-Klassifikation				PSA, ng/mL	Gleason-Score
Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen		
<b>I</b>	T1a-c	N0	M0	<10	<6
	T2a	N0	M0	<10	<6
	T1-2a	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
<b>IIA</b>	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 und <20	≤6
	T2a	N0	M0	≥10 und <20	≤6

TNM-Klassifikation				PSA, ng/mL	Gleason-Score
Stadium	Primärtumor	Lymphknoten- status	Fern- metastasen		
	T2b	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2c	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
<b>IIB</b>	T2c	N0	M0	Alle	Alle
	T1-2	N0	M0	≥20	Alle
	T1-2	N0	M0	Alle	≥8
<b>III</b>	T3a-b	N0	M0	Alle	Alle
<b>IV</b>	T4	N0	M0	Alle	Alle
	Alle	N1	M0	Alle	Alle
	Alle	Alle	M1	Alle	Alle

PSA: Prostataspezifisches Antigen; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UICC: Union Internationale Contre le Cancer  
Quelle:[10]

### Definition und Einordnung des mHSPC

Beim Prostatakarzinom handelt es sich um einen Tumor, dessen Wachstum von Androgenen wie Testosteron abhängig ist. Diese können durch die Bindung an den Androgenrezeptor den Androgenrezeptor-Signalweg aktivieren und somit den dauerhaften Wachstumsimpuls der malignen Zellen unterhalten [15]. Aus diesem Grund ist die Basis aller aktuellen Standardtherapien für das Prostatakarzinom die konventionelle ADT zur Senkung des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau [15-19]. Die konventionelle ADT besteht in der Regel aus einer medikamentösen Kastration durch GnRH-Agonisten oder -Antagonisten. Des Weiteren gibt es die Möglichkeit, den Hoden des Patienten im Zuge einer operativen Kastration (Orchiektomie) zu entfernen [15-17]. Spricht das Tumorwachstum noch auf eine konventionelle ADT an, spricht man von einem hormonsensitiven Prostatakarzinom (HSPC) oder auch kastrationssensitivem Prostatakarzinom (CSPC) [20-24]. Sind keine Metastasen vorhanden, handelt es sich um ein nicht-metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (nmHSPC). Können jedoch Metastasen nachgewiesen werden, liegt ein mHSPC vor [20]. Ein mHSPC kann entweder nach anfänglicher lokaler Behandlung mit Operation oder Strahlentherapie erneut auftreten (rekurrente bzw. metachrone Erkrankung) oder eine Metastasierung wird bereits bei Erstdiagnose diagnostiziert, dann handelt es sich um eine *de novo* bzw. synchrone Erkrankung [7]. Ein *de novo* mHSPC ist i. d. R. durch eine schlechtere Prognose bis hin zu schnellerem Progress in die finale Phase der Erkrankung, das metastasierte kastrationsresistente Stadium, gekennzeichnet [25].

Im fortschreitenden Krankheitsverlauf kann der Tumor die Eigenschaft verlieren, auf eine ADT suffizient anzusprechen; er wächst dann trotz dieser Therapie weiter. Man spricht dann vom hormon- oder kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HRPC/CRPC) [26, 27]. Vom mHSPC schreitet die Erkrankung demnach in das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) und damit in das Endstadium der Erkrankung fort. Auch das nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (nmCRPC) kann in das Stadium des mCRPC übergehen [28]. Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom. In dem hier zugrundeliegenden Anwendungsgebiet werden lediglich Patienten mit einem mHSPC betrachtet.

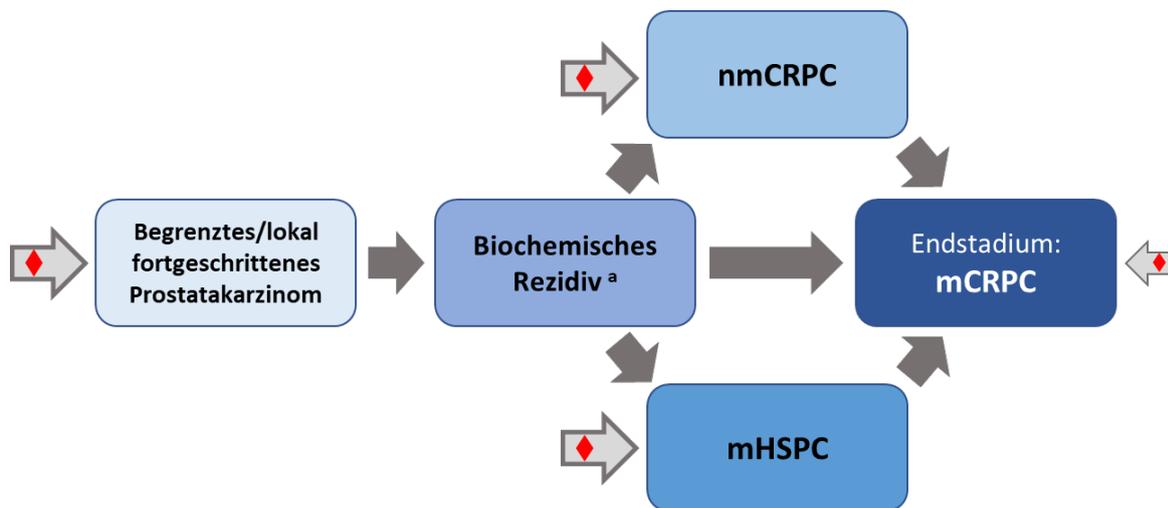


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim Prostatakarzinom (modifiziert nach [28])

a: Ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ist gekennzeichnet durch einen in mindestens zwei Messungen bestätigten ansteigenden PSA-Wert von  $>0,2$  ng/mL. Nach alleiniger Strahlentherapie ist ein biochemisches Rezidiv gekennzeichnet durch einen in mindestens zwei Messungen bestätigten PSA-Anstieg von  $>2$  ng/mL über den postinterventionellen PSA-Nadir [2].

Pfeil mit Raute (rot): Erstmalige Diagnosestellung; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSA: Prostata-spezifisches Antigen

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Darolutamid (NUBEQA®) in Kombination mit einer ADT umfasst erwachsene Männer mit mHSPC. Diese Patienten können nicht mehr kurativ behandelt werden und eine Heilung ist nicht mehr möglich. Folglich besteht im Therapiestadium des mHSPC ein sehr hoher Bedarf an einem Behandlungsansatz, der das Fortschreiten der Krankheit ins kastrationsresistente Stadium als finales Stadium der Erkrankung verzögert und die Lebensqualität durch Linderung der bestehenden Symptome erhält und dabei gut verträglich für die Patienten ist.

Darolutamid ist im vorliegenden Anwendungsgebiet auch in Kombination mit einer ADT + Docetaxel zugelassen und in den Leitlinien empfohlen [2]. Vor diesem Hintergrund stellt die Kombination Darolutamid + ADT ohne eine zusätzliche Chemotherapie insbesondere für Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, eine weitere Therapieoption dar.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### Therapeutischer Bedarf im mHSPC

Beim mHSPC handelt es sich um eine unheilbare Erkrankung. Die Prognose verschlechtert sich mit Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium, so dass die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei nur noch 54% liegt [1]. Das Auftreten von Fernmetastasen stellt für Patienten mit Prostatakarzinom einen entscheidenden Einschnitt dar, da ab diesem Stadium keine Heilung mehr möglich ist [2]. Hauptziele der Therapie des mHSPC sind die Verzögerung des Progresses in das Endstadium der Erkrankung, der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Vermeidung von Komplikationen [2]. Eine besondere Bedeutung kommt demnach der Verhinderung bzw. Verzögerung der weiteren Ausbreitung des Prostatakarzinoms (in klinischen Studien durch den Endpunkt progressionsfreies Überleben abgebildet) sowie der Verzögerung der Krankheitsprogression zur Kastrationsresistenz zu. Das kastrationsresistente Stadium als finales Stadium der Erkrankung geht mit einer schlechten Prognose, der Verminderung von Lebensqualität, einer hohen Mortalitätsrate sowie Morbiditäts-bezogenen Komplikationen einher [29]. Im Stadium des mHSPC leiden die Patienten nicht nur unter den Symptomen des Prostatakarzinoms und/oder den Folgen der primären Therapie (radikale Prostatektomie, Strahlentherapie), sondern auch unter den durch Metastasen verursachten Symptomen, die zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen können [2, 4].

Die therapeutische Herausforderung in der vorliegenden Indikation besteht darin, die Ausbreitung der Metastasen zu verhindern und die Krankheitsprogression in das kastrationsresistente Stadium, als finales Stadium der Erkrankung, zu verzögern. Weiterhin gilt es Nebenwirkungen und Schmerzen zu vermeiden sowie den aus Sicht der Patienten so wichtigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sicherzustellen. Da das Prostatakarzinom in der Regel eine Erkrankung des hohen Alters ist, haben Patienten häufig – mitunter auch bedingt durch die ADT – Komorbiditäten, die ggf. eine medikamentöse Behandlung erfordern. Daher ist hinsichtlich der Lebensqualität der Patienten auch die

Vermeidung von Arzneimittelwechselwirkungen als Aspekt einer Therapie des Prostatakarzinoms zu berücksichtigen [30]. Letztendlich besteht ohne geeignete Therapie das Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte kastrationsresistente Stadium, das mit geringen Überlebenszeiten assoziiert ist [31].

### **Behandlungsmöglichkeiten des mHSPC**

Wie auch in den anderen Stadien des Prostatakarzinoms, besteht die primäre Form der Therapie für das mHSPC darin, den Prostatakrebszellen die durch Androgene vermittelten Wachstums- und Überlebenssignale zu entziehen. Dies erfolgt durch eine ADT mit dem Ziel den Testosteronspiegel auf das Kastrationsniveau ( $<50$  ng/dL) zu senken, wodurch die Krankheitsprogression und das Testosteron-abhängige Wachstum des Prostatakarzinoms verlangsamt werden [26]. Unter einer konventionellen ADT wird in aller Regel die medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit GnRH-Agonisten (Buserelin, Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix, Relugolix), oder die operative Kastration durch Orchiektomie verstanden [32-35].

Trotz anfänglichen Ansprechens der mHSPC-Patienten auf eine ADT entwickelt sich bei den meisten Patienten innerhalb von wenigen Jahren nach Erstdiagnose ein mCRPC [26, 27]. Deshalb wird laut der deutschen S3-Leitlinie und der European Association of Urology (EAU)-Leitlinie für das mHSPC eine Kombinationstherapie aus konventioneller ADT und den Androgenrezeptor-Signalweg-gerichteten Medikamenten Darolutamid (+ Docetaxel), Enzalutamid, Apalutamid oder Abirateron + Prednis(ol)on für neu diagnostizierte Hochrisiko-mHSPC-Patienten mit Soll-Grad empfohlen [2, 36]. Die ehemals als Standardtherapie angesehene Kombination aus ADT + Docetaxel wurde mit der Zulassung und Leitlinienempfehlung der Therapie aus Darolutamid + ADT + Docetaxel obsolet [2]. Die Grundlagen für diese Empfehlungen werden nachfolgend zusammengefasst:

Trotz der Verfügbarkeit verschiedener Therapieoptionen schreitet die Erkrankung bei der Mehrheit der Patienten mit mHSPC bereits innerhalb von zwei bis drei Jahren fort und erreicht das Stadium des mCRPC und damit das Endstadium der Erkrankung. Das mCRPC geht mit einer sehr schlechten Prognose und einer hohen Sterblichkeit einher [21, 27, 37, 38]. Daher wurden in der ARASENS-Studie in einem intensivierten Therapieregime, bestehend aus dem Androgenrezeptor-Inhibitor Darolutamid, einer ADT sowie Docetaxel als Androgenrezeptor-unabhängige Chemotherapie, drei verschiedene Wirkmechanismen kombiniert. Für Patienten mit mHSPC hat sich in der ARASENS-Studie die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel im Vergleich zur Behandlung mit ADT + Docetaxel als sehr wirksame und gut verträgliche Therapieoption erwiesen [39]. Eine Therapie mit Darolutamid + ADT + Docetaxel konnte das Gesamtüberleben gegenüber einer Behandlung mit ADT + Docetaxel statistisch signifikant verlängern. Das Mortalitätsrisiko wurde gegenüber der ehemals als Standardtherapieoption geltenden Kombination ADT + Docetaxel um 32,5% reduziert (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,68 [0,57; 0,80]). Das Auftreten von Nebenwirkungen war in beiden Studienarmen vergleichbar, obwohl Docetaxel zusätzlich zu Darolutamid + ADT verabreicht wurde. Dies lässt sich auf das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid zurückführen. Zum einen verlängert Darolutamid signifikant das

Gesamtüberleben sowie die Zeit bis zum kastrationsresistenten Krankheitsstadium (HR [95%-KI]: 0,36 [0,30; 0,42]), zum anderen bleibt die Lebensqualität der Patienten erhalten. Zudem wird die Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen (HR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,94]) sowie bis zum Auftreten von Schmerzen (HR [95%-KI]: 0,85 [0,73; 0,98]) signifikant verlängert. Auf Basis dieser Vorteile stellte der G-BA für Darolutamid in Kombination mit ADT + Docetaxel im Anwendungsgebiet mHSPC einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest [35, 40]. Darolutamid (+ ADT + Docetaxel) hat sich als Therapiestandard etabliert und die Anwendung wird entsprechend in der S3- und EAU-Leitlinie für Patienten mit mHSPC in gutem Allgemeinzustand mit dem stärksten Grad „Soll“ empfohlen [2, 36].

Für Patienten mit mHSPC in gutem Allgemeinzustand werden von den S3- und EAU-Leitlinien als weitere Therapieoptionen Apalutamid oder Enzalutamid zusätzlich zur ADT empfohlen [2, 36]. Diese Empfehlungen basieren auf Ergebnissen der TITAN-Studie, die den Einsatz von Apalutamid + ADT im Vergleich zu ADT allein im mHSPC untersucht hat, sowie der ARCHES-Studie, die Kombination aus Enzalutamid + ADT gegen ADT allein zur Behandlung des mHSPC getestet hat.

Für das eingeschränkte Patientenkollektiv in gutem Allgemeinzustand und neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC steht gemäß den S3- und EAU-Leitlinien zusätzlich zur ADT eine Hormontherapie mit Abirateron zur Verfügung [2, 36]. Die Therapie aus Abirateron + ADT im Vergleich zur alleinigen ADT wurde im Rahmen der STAMPEDE- und der LATITUDE-Studien untersucht. In die STAMPEDE-Studie wurden nur Patienten in gutem Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] 0-1) eingeschlossen, wohingegen in der LATITUDE-Studie Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC bis zum ECOG-PS 2 eingeschlossen wurden [21].

### ***Hoher Bedarf an wirksamen, gut verträglichen Therapieoptionen für mHSPC-Patienten***

Die S3-Leitlinie empfiehlt den Ärzten bei der Patientenaufklärung über mögliche Therapieoptionen im mHSPC insbesondere auf den palliativen Charakter der Therapie, den Einfluss auf die Lebensqualität und die unerwünschten Wirkungen der verschiedenen Kombinationstherapien einzugehen, um diese gemeinsam mit dem Patienten abzuwägen [2]. Für Darolutamid konnte gezeigt werden, dass die Gabe des Wirkstoffes zusätzlich zur ehemals als Standardtherapie betrachteten Kombination ADT + Docetaxel die Wirksamkeit verbessert, die Lebensqualität erhält und eine dem Kontrollarm vergleichbare Verträglichkeit aufweist. Die ARASENS-Studie, in der mit dem Komparator ADT + Docetaxel gegen eine Kombinationstherapie im Kontrollarm getestet wurde (alle anderen Therapieoptionen im mHSPC wurden in Studien gegen eine ADT als Monotherapie verglichen), wurde eine starke Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit für Darolutamid gezeigt. Darolutamid stand als wirksame und verträgliche Therapieoption bislang jedoch nur für Patienten mit mHSPC zur Verfügung, die für eine Chemotherapie geeignet sind. Die Androgenrezeptor-Inhibitoren Apalutamid und Enzalutamid, die bereits auch für jene Patienten zur Verfügung stehen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, sind aufgrund ihrer Struktur und ihres Wirkmechanismus mit einem jeweils spezifischen Nebenwirkungsprofil und einem

substantiellen Risiko für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln assoziiert, das bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden sollte [41, 42]. Abirateron ist ausschließlich für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC zugelassen und muss zusammen mit Prednison oder Prednisolon verabreicht werden. Gemäß der Fachinformation ist unter einer Abirateron-Therapie außerdem ein aufwändiges Monitoring auf Grund von Leberfunktionsstörungen notwendig [43].

Somit bestand bisher insbesondere für Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, ein erheblicher Bedarf an alternativen Therapieoptionen, die die Progression der Erkrankung in die finale Endphase und die Verschlechterung der Symptomatik effektiv verzögern, dabei aber auch gut verträglich sind und somit die Lebensqualität der Patienten langfristig erhalten.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Darolutamid + ADT**

Darolutamid steht nun auch für Patienten mit mHSPC, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, als weitere Therapieoption zur Verfügung. Insbesondere in dieser Patientengruppe ist die Verträglichkeit der verfügbaren Therapieoptionen von großer Bedeutung. Es zeichnet sich sowohl in klinischen Studien als auch im Versorgungsalltag ab, dass Darolutamid verglichen mit anderen Androgenrezeptor-Inhibitoren eine bessere Verträglichkeit aufweist [44, 45]. Darolutamid zeigt zudem wenig potenzielle Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und im Gegensatz zu anderen Androgenrezeptor-Inhibitoren eine nur geringe Überwindung der Blut-Hirn-Schranke [46, 47]. Diese Ergebnisse sind besonders vor dem Hintergrund relevant, dass in der klinischen Praxis trotz der Wirksamkeitsvorteile, die eine Behandlung mit Androgenrezeptor-Inhibitoren mit sich bringt, Vorbehalte bezüglich des Einsatzes von Hormontherapien im Anwendungsgebiet bestehen [48].

Die positiven Ergebnisse aus der ARASENS-Studie (Darolutamid + ADT + Docetaxel für Patienten mit mHSPC) und die Tatsache, dass es ein Patientenkollektiv gibt, das nicht für eine Chemotherapie geeignet ist, bildeten die Rationale für die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid + ADT im Vergleich zu ADT allein bei Patienten mit mHSPC im Rahmen der ARANOTE-Studie.

Die Ergebnisse der ARANOTE-Studie zum Datenschnitt der primären Analyse zeigten unter Behandlung mit Darolutamid + ADT ein statistisch signifikant reduziertes Risiko für radiologische Progression oder Tod im Vergleich zu ADT allein (HR [95%-KI]: 0,54 [0,41; 0,71]) [49]. Auch für die Zeit bis zum CRPC bestand ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,40 [0,32; 0,51]), ebenso wie für die Verlangsamung der Schmerzprogression, die sich anhand einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53; 0,87]) bzw. der Schmerzbeeinträchtigung (HR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,83]) zeigte (siehe Modul 4). Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) Gesamtscore unter Behandlung mit Darolutamid + ADT signifikant länger als unter einer alleinigen ADT

(HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,93]). Das Sicherheitsprofil war dabei zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen war unter Behandlung mit Darolutamid + ADT niedriger als unter ADT allein.

In einem adjustierten indirekten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT (ARANOTE-Studie) und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT (TITAN-Studie), der in Modul 4 des vorliegenden Dossiers dargestellt wird, zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98]). Darüber hinaus bestanden deutliche Vorteile bei der Verträglichkeit von Darolutamid im Vergleich zu Apalutamid: So zeigte der adjustierte indirekte Vergleich für unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung mit einem statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,87]), ebenso wie für Hautausschlag als unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (HR [95%-KI]: 0,31 [0,13; 0,76]).

Damit steht für mHSPC-Patienten – insbesondere für diejenigen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind – eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die die Progression der Erkrankung sowie die Verschlechterung der Symptomatik signifikant verzögert, die Lebensqualität erhält und dabei gut verträglich ist. Hinsichtlich des Erhalts der Lebensqualität sowie der Verträglichkeit bestehen für die Kombination Darolutamid + ADT dabei nicht nur Vorteile gegenüber einer alleinigen ADT, sondern auch im Vergleich zur alternativen Therapieoption Apalutamid + ADT.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel 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 beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

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

## Überblick über die Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland

### Inzidenz

Mit rund 65.820 Neuerkrankungen im Jahr 2020 stellt Prostatakrebs in Deutschland die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern dar [1].

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate war seit 2011 leicht rückläufig, steigt in den letzten Jahren jedoch wieder leicht an [1]. Der rückläufige Trend war möglicherweise der abnehmenden Nutzung des PSA-Tests als Früherkennungsuntersuchung geschuldet. Zum gesetzlichen Krebsfrüherkennungsprogramm gehört in Deutschland lediglich die Frage nach Beschwerden, die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane und eine Tastuntersuchung der Prostata und Lymphknoten. In den letzten Jahren kam es jedoch wieder zu einer geringfügigen Zunahme der Inzidenz (Tabelle 3-4).

Prostatakrebs ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters, die in der Regel erst ab dem 50. Lebensjahr auftritt. Das mediane Erkrankungsalter beträgt in Deutschland etwa 71 Jahre [1]. Eine dezidierte Darstellung der altersspezifischen Inzidenz für die Jahre 2013 bis 2022 findet sich in Tabelle 3-4. Die häufigsten Neuerkrankungen traten in den letzten Jahren unter Männern im Alter zwischen 65 und 79 Jahren auf. Innerhalb dieser Gruppe fand eine Verschiebung der höchsten Zahl an Neuerkrankungen von der Altersgruppe der 75-79-Jährigen hin zu den 70-74-Jährigen statt.

Tabelle 3-4: Anzahl der Neuerkrankungen des Prostatakarzinoms ICD-10 C61 nach Altersgruppen für die Jahre 2013-2022 in Deutschland

Altersgruppe	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
35-39	7	8	5	10	9	10	8	7	6	7
40-44	69	67	62	55	39	51	51	51	54	59
45-49	637	572	514	504	492	494	466	387	376	375
50-54	2.032	1.983	1.939	1.934	1.944	1.943	2.064	1.784	1.919	1.794
55-59	4.499	4.497	4.416	4.515	4.947	5.167	5.567	5.107	5.488	5.531
60-64	7.961	7.727	7.614	7.880	8.394	8.763	9.562	9.024	9.675	9.903
65-69	10.197	9.965	10.077	11.147	11.999	12.728	13.775	12.795	13.065	13.923
70-74	15.342	14.049	13.371	12.492	12.619	12.625	13.308	13.020	14.522	15.599
75-79	11.444	11.802	12.747	13.783	14.787	14.794	15.125	12.813	12.317	12.264
80-84	5.818	5.731	6.102	6.697	7.436	8.055	9.323	9.094	10.218	10.240
85+	4.253	4.485	4.499	4.483	4.576	4.579	4.709	4.745	5.322	5.194
<b>Gesamt</b>	<b>62.263</b>	<b>60.888</b>	<b>61.348</b>	<b>63.502</b>	<b>67.248</b>	<b>69.219</b>	<b>73.960</b>	<b>68.830</b>	<b>72.966</b>	<b>74.895</b>

ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision  
Quelle: [50]

**Prävalenz**

Laut RKI beträgt die 5-Jahres-Prävalenz 286.600 und die 10-Jahres-Prävalenz 490.500 Erkrankte (Tabelle 3-5). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für Männer mit Prostatakrebs (2019-2020) liegt bei 91% und ändert sich nach 10 Jahren nur geringfügig (89%), was vor allem auf die spezifischen Früherkennungsmaßnahmen zurückzuführen ist. Etwa zwei Drittel der Tumore werden in einem frühen Stadium (I/II) diagnostiziert, jedoch etwa ein Fünftel erst in einem späten Stadium (IV), bei dem es sich um ein palliatives Setting handelt. Im metastasierten Stadium beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch 54% [1].

Tabelle 3-5: Prävalenz und Überlebensraten des Prostatakarzinoms in Deutschland 2019-2020

Prävalenz und Überlebensraten <sup>a</sup>	5 Jahre	10 Jahre	25 Jahre
Prävalenz	286.600	490.500	786.900
Absolute Überlebensrate (2019-2020) <sup>b</sup>	75 (73-76)	57 (54-60)	
Relative Überlebensrate (2019-2020) <sup>b</sup>	91 (89-91)	89 (85-91)	
a: Männer			
b: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)			
Quelle: Modifiziert nach [1]			

**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). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls 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 sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).*

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Darolutamid (+ ADT)	2.908-4.087 <sup>a</sup>	2.590-3.640 <sup>a</sup>
<p>a: Theoretisch mögliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation. Die Patientenzahl könnte weiter eingrenzbar sein, siehe auch Abschnitt 3.3.6</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

Die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-6 basiert auf den Angaben aus drei zwischenzeitlich vorliegenden Beschlüssen des G-BA aus den Jahren 2020 zu Apalutamid, 2021 zu Enzalutamid und 2023 zu Darolutamid (+ Docetaxel), in denen die Zielpopulationen im Anwendungsgebiet „erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom“ quantifiziert wurden [40, 51, 52]. In den Beschlüssen folgt der G-BA der Ableitung der Zielpopulation aus Modul 3A zu Apalutamid und gibt eine Spanne von 2.590-3.640 Gesetzliche Krankenkasse (GKV)-Patienten in der Zielpopulation an.

Da es sich bei Darolutamid mit der Behandlung des mHSPC um das gleiche Anwendungsgebiet handelt wie bei Apalutamid, Enzalutamid und Darolutamid (+ Docetaxel) und keine maßgebliche Steigerung oder Senkung der Patientenzahlen anzunehmen ist, übernimmt BAYER die vom G-BA festgelegte Zielpopulation. Die Spanne von 2.590-3.640 GKV-Patienten stellt dabei die theoretisch mögliche Anzahl an Patienten entsprechend der Zulassung von Darolutamid + ADT dar, die weiter eingrenzbar sein könnte (siehe auch Abschnitt 3.3.6). Diese Patienten bilden eine gemeinsame Zielpopulation für die beiden Kombinationsschemata Darolutamid + ADT und Darolutamid + ADT + Docetaxel.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungszahlen sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln) über den Anteil der GKV-Versicherten hochgerechnet [53, 54]. Der Anteil der GKV-Population an der

Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) liegt bei 89,1% basierend auf 74.412.613 GKV-Versicherten (September 2024, Stand: 30. Dezember 2024 [54] [Seite 62]) bei einer Bevölkerungszahl von 83.555.478 (Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2022, Stichtag: 30. September 2024, Stand: 27. Februar 2025 [53]). Ausgehend von der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 2.590-3.640 wurde mit den genannten Bevölkerungsdaten auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation des mHSPC rückgerechnet. Somit beträgt die Zielpopulation des mHSPC insgesamt 2.908-4.087 Patienten <sup>1</sup> [55].

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Basierend auf den in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen epidemiologischen Daten des RKI kann kein eindeutiger Trend für die Entwicklung der Zielpopulation über die nächsten Jahre abgeleitet werden. Auch in den Beschlüssen des G-BA zu Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden in den Jahren 2020-2023 keine Anpassung der Patientenzahlen vorgenommen [40, 51, 52]. Daher geht BAYER auch für die nächsten fünf Jahre von einer konstant bleibenden Größe der Zielpopulation im Rahmen der angegebenen Spanne aus (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Entwicklung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre

Jahr	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	2.590-3.640	2.590-3.640	2.590-3.640	2.590-3.640	2.590-3.640	2.590-3.640
a: Theoretisch mögliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation gemäß Zulassung. Die Patientenzahl ist weiter eingrenzbare, siehe Abschnitt 3.3.6. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung						

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen*

<sup>1</sup> Theoretisch mögliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation. Die Patientenzahl könnte weiter eingrenzbare sein, siehe auch Abschnitt 3.3.6.

*Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Darolutamid (+ ADT)	Erwachsene Männer mit mHSPC	beträchtlich	2.590-3.640 <sup>a</sup>
<p>a: Theoretisch mögliche Anzahl an Patienten in der Zielpopulation. Die Patientenzahl könnte weiter eingrenzt sein, siehe auch Abschnitt 3.3.6.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p>			

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

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Darolutamid wurde, wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, aus den aktuellen Beschlüssen des G-BA zu Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid (+ Docetaxel) übernommen, da es sich hierbei um das gleiche Anwendungsgebiet handelt [40, 51, 52]. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebiets liegt für die gesamte Patientenpopulation vor (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.4.3).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche*

*sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

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

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

Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen (Abschnitt 3.2.4), wurde auf die aktuellen Beschlüsse des G-BA zur Nutzenbewertung von Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid (+ Docetaxel) im zum vorliegenden Dossier deckungsgleichen Anwendungsgebiet zurückgegriffen [40, 51, 52].

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter:  
[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile). [Zugriff am: 19.06.2025]
2. Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 8.0, Stand: Juli 2025. Verfügbar unter:  
[https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_8/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_8.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_8/LL_Prostatakarzinom_Langversion_8.0.pdf). [Zugriff am: 15.07.2025]
3. Robert Koch-Institut (RKI)-Statistisches Bundesamt. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 36 Prostataerkrankungen. 2007. Verfügbar unter:

- [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3188/20Vo4CXYDBpeQ\\_34.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3188/20Vo4CXYDBpeQ_34.pdf?sequence=1&isAllowed=y). [Zugriff am: 19.06.2025]
4. Bayerische Krebsgesellschaft e.V. Patientenratgeber Prostatakrebs. 2014. Verfügbar unter: [https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx\\_ttproducts/datasheet/PB-Prostata-Bayern-2014.pdf](https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx_ttproducts/datasheet/PB-Prostata-Bayern-2014.pdf). [Zugriff am: 19.06.2025]
  5. Kraywinkel KL, M.; Bertram, H.; Ptok, C.; Semjonow, A.; Hense, H.-W. Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs, Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992-2003. 2006. Verfügbar unter: [https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user\\_upload/dokumente/veroeffentlichungen/17\\_EKR\\_NRW\\_SB1\\_Prostatakrebs.pdf](https://www.landeskrebsregister.nrw/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/17_EKR_NRW_SB1_Prostatakrebs.pdf). [Zugriff am: 19.06.2025]
  6. Deutsche Krebshilfe. Die blauen Ratgeber Prostatakrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2020. Verfügbar unter: [https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blauer\\_Ratgeber/Prostatakrebs\\_BlaueRatgeber\\_DeutscheKrebshilfe.pdf](https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blauer_Ratgeber/Prostatakrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
  7. Lowrance WT, Breaux RH, Chou R, Chapin BF, Crispino T, Dreicer R, et al. Advanced Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline PART I. J Urol. 2021;205(1):14-21.
  8. Hofmann MR, Hussain M, Dehm SM, Beltran H, Wyatt AW, Halabi S, et al. Prostate Cancer Foundation Hormone-Sensitive Prostate Cancer Biomarker Working Group Meeting Summary. Urology. 2021;155:165-71.
  9. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.
  10. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.; 2017.
  11. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod Pathol. 2004;17(3):292-306.
  12. Schlomm T, Sauter G. Beurteilung des Prostatakarzinoms: Gleason-Score – Status 2016. Dtsch Arztebl. 2016;113(33-34):14.
  13. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). J Clin Oncol. 2006;24(24):3984-90.
  14. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. Eur Urol. 2016;70(1):93-105.
  15. Knipper S, De Santis, M., Grimm, M.-O., Steuber, T. Aktuelle medikamentöse Therapiekonzepte des metastasierten Prostatakarzinoms. Der Onkologe 2019; Ausgabe 4.
  16. Hahn AW, Hale P, Rathi N, Agarwal N. Novel androgen axis systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Curr Opin Urol. 2017;27(6):559-65.
  17. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol. 2002;168(1):9-12.
  18. Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? Ann Oncol. 2012;23 Suppl 10:x251-8.

19. Hong JH, Kim IY. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Korean J Urol.* 2014;55(3):153-60.
20. ZERO Prostate Cancer. *Advanced Prostate Cancer.* 2025. Verfügbar unter: <https://zerocancer.org/stages-and-treatment/advanced-prostate-cancer>. [Zugriff am: 02.07.2025]
21. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(4):352-60.
22. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):194-206.
23. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149-58.
24. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:88-101.
25. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):243-56.
26. Ng K, Smith S, Shamash J. Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC): Advances and Treatment Strategies in the First-Line Setting. *Oncology and therapy.* 2020;8(2):209-30.
27. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013;32(49):5501-11.
28. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34(12):1402-18.
29. Sathianathen NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018(10):CD012816.
30. Conde-Estevez D, Henriquez I, Munoz-Rodriguez J, Rodriguez-Vida A. Treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: facing age-related comorbidities and drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(9):601-13.
31. Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, Figg WD, Tarassoff C, Arlen P, et al. A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2005;96(7):985-9.
32. Merseburger AS, Hupe MC. An Update on Triptorelin: Current Thinking on Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Advances in therapy.* 2016;33(7):1072-93.
33. Labrie F. GnRH agonists and the rapidly increasing use of combined androgen blockade in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2014;21(4):R301-17.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung vom 04. November 2024) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV

- Beratungsanforderung 2024-B-187 Darolutamid zur Behandlung des Prostatakarzinoms. 2024.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Darolutamid\\_D-928\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
  36. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer, Limited Update March 2025.
  37. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
  38. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-86.
  39. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1132-42.
  40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6173/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Darolutamid\\_D-928\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6173/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_BAnz.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
  41. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten, Stand der Information: Januar 2025.
  42. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten, Stand der Information: Januar 2025.
  43. Mylan Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Abirateron Mylan 1000 mg Filmtabletten, Stand der Information: Dezember 2024.
  44. Mori K, Mostafaei H, Pradere B, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, et al. Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(11):1892-900.
  45. George DJ, Morgans AK, Constantinovici N, Khan N, Khan J, Chen G, et al. Androgen Receptor Inhibitors in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2024;7(8):e2429783.
  46. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2025.
  47. Williams SCR, Mazibuko N, O'Daly O, Zurth C, Patrick F, Kappeler C, et al. Comparison of Cerebral Blood Flow in Regions Relevant to Cognition After

- Enzalutamide, Darolutamide, and Placebo in Healthy Volunteers: A Randomized Crossover Trial. *Target Oncol.* 2023;18(3):403-13.
48. Leith A, Ribbands A, Kim J, Clayton E, Gillespie-Akar L, Yang L, et al. Impact of next-generation hormonal agents on treatment patterns among patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a real-world study from the United States, five European countries and Japan. *BMC Urol.* 2022;22(1):33.
49. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(36):4271-81.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage. 2025. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_no\\_de.html;jsessionid=575C52432C87A60BEDE4E74CAB622509.internet121](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html;jsessionid=575C52432C87A60BEDE4E74CAB622509.internet121). [Zugriff am: 19.06.2025]
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_D-691\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf). [Zugriff am: 20.06.2025]
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC). 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Apalutamid\\_D-532\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf). [Zugriff am: 20.06.2025]
53. Statistisches Bundesamt- Destatis. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2024, Stand: 27. Februar 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>. [Zugriff am: 19.06.2025]
54. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand, Monatswerte Januar - Dezember 2024. Stand: 30. Dezember 2024. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf). [Zugriff am: 19.06.2025]
55. Bayer Vital GmbH. Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, Stand der Information: 19. Juni 2025.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-15 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. 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 beziehungsweise 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel 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, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Darolutamid</i>					
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich zweimal täglich	365	1	365
<b>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>					
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich alle drei Monate	4	1	4
Goserelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4	1	4
Leuprorelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4	1	4
Triptorelin		Kontinuierlich alle sechs Monate	2	1	2
Degarelix		Kontinuierlich einmal monatlich	12	1	12
Relugolix		Kontinuierlich einmal täglich	365	1	365
Orchiektomie		Einmalig stationärer Eingriff	1	3,8 <sup>a</sup>	3,8 <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Apalutamid</i>					
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich einmal täglich	365	1	365
<i>Enzalutamid</i>					
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich einmal täglich	365	1	365
<i>Abirateron + Predniso(lo)n</i>					
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich einmal täglich	365	1	365
Predniso(lo)n		Kontinuierlich einmal täglich	365	1	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Darolutamid + Docetaxel</b>					
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich zweimal täglich	365	1	365
Docetaxel		Zyklisch alle drei Wochen für sechs Zyklen	6	1	6
<b>Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>					
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Kontinuierlich alle drei Monate	4	1	4
Goserelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4	1	4
Leuprorelin		Kontinuierlich alle drei Monate	4	1	4
Triptorelin		Kontinuierlich alle sechs Monate	2	1	2
Degarelix		Kontinuierlich einmal monatlich	12	1	12
Relugolix		Kontinuierlich einmal täglich	365	1	365
Orchiektomie		Einmalig stationärer Eingriff	1	3,8 <sup>a</sup>	3,8 <sup>a</sup>
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: Die mittlere Verweildauer beträgt bei einer Orchiektomie laut dem InEk 3,8 Tage.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; InEk: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p> <p>Quellen: [1-14]</p>					

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

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

## Zu bewertendes Arzneimittel

### *Darolutamid*

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

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

Während der Behandlung mit Darolutamid soll bei nicht chirurgisch kastrierten Patienten eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten (Buserelin, Goserelin, Leuprorelin oder Triptorelin) oder einem GnRH-Antagonisten (Degarelix oder Relugolix) durchgeführt werden:

- Buserelin wird täglich als Nasal-Lösung mittels Sprühstößen, als Injektionslösung oder als 2- bzw. 3-Monatsdepot verabreicht [2, 15].
- Goserelin wird einmal monatlich in einzelnen Fertigspritzen oder als 3-Monats-Depotimplantat verabreicht [3, 16].
- Leuprorelin kann monatlich oder als 3-Monats-Depotimplantat verabreicht werden [4, 17].
- Triptorelin wird entweder als vierwöchentliche Therapie oder als 3- bzw. als 6-Monatstherapie eingesetzt [5, 18, 19].
- Degarelix wird in der Erhaltungstherapie einmal pro Monat als subkutane Injektion verabreicht [6].
- Relugolix wird in der Erhaltungstherapie einmal täglich oral verabreicht [7].

Die Orchiektomie ist ein einmaliger stationärer Eingriff, bei dem entweder ein Hoden oder beide Hoden chirurgisch entfernt werden. Die mittlere Verweildauer beträgt laut dem Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk) 3,8 Tage [8].

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Apalutamid*

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

### *Enzalutamid*

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Filmpillen) oral als tägliche Einmalgabe [10].

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

***Abirateron + Predniso(lo)n***

Abirateronacetat wird einmal täglich in einer Dosis von 1.000 mg (eine 1.000 mg Tablette) verabreicht [11]. Die empfohlene Dosis von Predniso(lo)n entspricht beim mHSPC für die Kombination mit Abirateron einmal täglich 5 mg [11].

***Darolutamid + Docetaxel***

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

Als Kombinationspartner wird Docetaxel in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage für sechs Zyklen intravenös verabreicht [14]. Als Begleitmedikation können während der Docetaxel-Zyklen zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral kontinuierlich gegeben werden [14].

***Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie******+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)***

Die Angaben für die konventionelle ADT in Kombination mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Ausführungen im Abschnitt zum zu bewertenden Arzneimittel.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). 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 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b><i>Darolutamid</i></b>				
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	365	1.200 mg (2 × 600 mg) täglich	365 × 1,2 g = 438 g
<b>+ konventionelle ADT (<i>GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie</i>)</b>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	4	9,45 mg (1 × 9,45 mg) alle drei Monate	4 × 9,45 mg = 37,8 mg
Goserelin		4	10,8 mg (1 × 10,8 mg) alle drei Monate	4 × 10,8 mg = 43,2 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg (1 × 11,25 mg) alle drei Monate	4 × 11,25 mg = 45 mg
Triptorelin		2	22,5 mg (1 × 22,5 mg) alle sechs Monate	2 × 22,5 mg = 45 mg
Degarelix		12	80 mg (1 × 80 mg) monatlich	12 × 80 mg = 960 mg
Relugolix		365	120 mg (1 × 120 mg) täglich	365 × 0,12 g = 43,8 g
Orchiektomie		3,8 <sup>b</sup>	-	Einmaliger stationärer Eingriff

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><i>Apalutamid</i></b>				
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	365	240 mg (4 × 60 mg oder 1 × 240 mg) täglich	$365 \times 0,24 \text{ g} =$ 87,6 g
<b><i>Enzalutamid</i></b>				
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	365	160 mg (4 × 40 mg) täglich	$365 \times 0,16 \text{ g} =$ 58,4 g
<b><i>Abirateron + Predniso(lo)n</i></b>				
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	365	1.000 mg (1 × 1.000 mg) täglich	$365 \times 1 \text{ g} =$ 365 g
Predniso(lo)n		365	5 mg (1 × 5 mg) täglich	$365 \times 5 \text{ mg} =$ 1.825 mg
<b><i>Darolutamid + Docetaxel</i></b>				
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	365	1.200 mg (2 × 600 mg) täglich	$365 \times 1,2 \text{ g} =$ 438 g
Docetaxel		6	160 mg <sup>a</sup> (1 × 160 mg) je Zyklus	$6 \times 160 \text{ mg} =$ 960 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	4	9,45 mg (1 × 9,45 mg) alle drei Monate	4 × 9,45 mg = 37,8 mg
Goserelin		4	10,8 mg (1 × 10,8 mg) alle drei Monate	4 × 10,8 mg = 43,2 mg
Leuprorelin		4	11,25 mg (1 × 11,25 mg) alle drei Monate	4 × 11,25 mg = 45 mg
Triptorelin		2	22,5 mg (1 × 22,5 mg) alle sechs Monate	2 × 22,5 mg = 45 mg
Degarelix		12	80 mg (1 × 80 mg) monatlich	12 × 80 mg = 960 mg
Relugolix		365	120 mg (1 × 120 mg) täglich	365 × 0,12 g = 43,8 g
Orchiektomie		3,8 <sup>b</sup>	-	Einmaliger stationärer Eingriff
<p>a: Aus der Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> und der KOF für Männer von 2,05 m<sup>2</sup> ergibt sich ein Verbrauch pro Gabe von 153,75 mg, der sich inklusive des Verwurfs auf 160 mg beläuft.</p> <p>b: Die mittlere Verweildauer beträgt bei einer Orchiektomie laut dem InEk 3,8 Tage.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; InEk: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; KOF: Körperoberfläche; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p> <p>Quellen: [1-14]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

## Zu bewertendes Arzneimittel

### *Darolutamid*

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

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

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

- Buserelin wird viermal jährlich in einer Dosierung von 9,45 mg verabreicht [2], so dass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei 37,8 mg liegt.
- Goserelin wird viermal jährlich in der Dosierung von 10,8 mg appliziert [3], so dass der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 43,2 mg beträgt.
- Die Anwendung von Leuprorelin erfolgt viermal jährlich in der Dosierung von 11,25 mg [4]. Der Jahresdurchschnittsverbrauch liegt somit bei 45 mg.
- Triptorelin wird an zwei Behandlungstagen pro Jahr in einer Dosierung von 22,5 mg verabreicht [5]. Damit ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 45 mg.
- Degarelix wird einmal im Monat in einer Dosierung von 80 mg verabreicht [6], so dass der Jahresdurchschnittsverbrauch in der Erhaltungstherapie pro Patient 960 mg beträgt.
- Relugolix wird einmal täglich in einer Dosierung von 120 mg oral verabreicht [7], so dass der Jahresdurchschnittsverbrauch in der Erhaltungstherapie pro Patient 43,8 g beträgt.

Die Orchiektomie ist ein einmaliger stationärer Eingriff bei dem entweder ein Hoden oder beide Hoden chirurgisch entfernt werden. Die mittlere Verweildauer beträgt laut dem InEk 3,8 Tage [8].

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### *Apalutamid*

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

***Enzalutamid***

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Filmtabletten) oral als tägliche Einmalgabe [10]. Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt 58,4 g.

***Abirateron + Predniso(lo)n***

Abirateronacetat wird einmal täglich in einer Dosis von 1.000 mg verabreicht [11]. Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt 365 g.

Die empfohlene Dosis von Predniso(lo)n entspricht beim mHSPC für die Kombination mit Abirateron 5 mg einmal täglich [11]. Der Jahresverbrauch pro Patient beträgt 1.825 mg.

***Darolutamid + Docetaxel***

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

Docetaxel wird in einer Dosierung von 75 mg/m<sup>2</sup> alle 21 Tage für sechs Zyklen intravenös verabreicht [14]. Docetaxel wird demnach in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) dosiert. Zur Berechnung der Kosten werden Werte eines männlichen Durchschnittspatienten mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,79 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 85,8 kg verwendet [20]. Zur Berechnung der Körperoberfläche KOF (m<sup>2</sup>) wird folgende Formel angewendet [21]:

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

$$\text{KOF} = 2,05 \text{ m}^2$$

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

***Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie******+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)***

Die Angaben für die konventionelle ADT in Kombination mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Ausführungen im Abschnitt zum zu bewertenden Arzneimittel.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese*

angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
<b><i>Darolutamid</i></b>		
Darolutamid	3.526,39 € NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, 112 Stück, Bayer AG	3.524,62 € (3.526,39 € - 1,77 € <sup>a</sup> )
<b>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>		
Buserelin	1.238,90 € PROFACT Depot® 9,45 mg 3-Monatsimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH	1.169,16 € (1.238,90 € - 67,97 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )
Goserelin	1.174,45 € ZOLADEX® 10,8 mg 3-Monats-Depotimplantat in einer Fertigspritze, 2 Stück, AstraZeneca GmbH	1.108,28 € (1.174,45 € - 64,40 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )
Leuprorelin	730,78 € LEUPROLIN-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 2 Stück, Ratiopharm GmbH	642,08 € (730,78 € - 86,93 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )
Triptorelin	1.137,88 € Pamorelin LA® 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension, 1 Stück, Ipsen Pharma GmbH	1.073,74 € (1.137,88 € - 62,37 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )
Degarelix	591,88 € FIRMAGON® 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 3 Stück, Ferring Pharmaceuticals A/S	557,97 € (591,88 € - 32,14 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Relugolix	563,92 € ORGOVYX® 120 mg Filmtabletten, 90 Stück, Accord Healthcare S.L.U.	531,56 € (563,92 € - 30,59 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )
Orchiektomie M04B		4.583,59 € <sup>c</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b><i>Apalutamid</i></b>		
Apalutamid	2.690,39 € ERLEADA® 60 mg Filmtabletten, 112 Stück, Janssen-Cilag International NV	2.688,62 € (2.690,39 € - 1,77 € <sup>a</sup> )
<b><i>Enzalutamid</i></b>		
Enzalutamid	3.123,20 € XTANDI™ 40 mg Filmtabletten, 112 Stück, Astellas Pharma GmbH	3.121,43 € (3.123,20 € - 1,77 € <sup>a</sup> )
<b><i>Abirateron + Predniso(lo)n</i></b>		
Abirateron	152,99 € <sup>d</sup> ABIRATERON Mylan 1.000 mg Filmtabletten, 28 Stück, Mylan Pharmaceuticals Limited	140,01 € (152,99 € - 11,21 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )
Prednison	16,74 € <sup>d</sup> PREDNISON acis® 5 mg Tabletten, 100 Stück, acis Arzneimittel GmbH	14,54 € (16,74 € - 0,43 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )
Prednisolon	15,43 € <sup>d</sup> PREDNI H Tablinen® 5 mg Tabletten, 100 Stück, Zentiva Pharma GmbH	13,33 € (15,43 € - 0,33 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )
<b><i>Darolutamid + Docetaxel</i></b>		
Darolutamid	3.526,39 € NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, 112 Stück, Bayer AG	3.524,62 € (3.526,39 € - 1,77 € <sup>a</sup> )

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Docetaxel	515,78 € DOCETAXEL Zentiva® 20 mg/ml, 160 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Zentiva Pharma GmbH	490,07 € (515,78 € - 23,94 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>a</sup> )
<b>Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>		
Entsprechend Kombinationstherapie für das zu bewertende Arzneimittel		
<p>a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V</p> <p>b: Herstellerabschlag für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V sowie Rabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V</p> <p>c: Fallpauschale entsprechend G-DRG-Fallpauschalen-Katalog Version 2025 (Stand: 10. Oktober 2024), Bundesbasisfallwert für 2025 und tagesbezogenem Pflegeentgeltwert.</p> <p>d: Festbetrag</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-DRG: Diagnosebezogene Fallgruppen in Deutschland; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; SGB: Sozialgesetzbuch</p> <p>Quellen: Lauer-Taxe (Stand vom 15. Juni 2025), [22, 23]</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kostenangaben entstammen der Lauer-Taxe (Stand vom 15. Juni 2025). Die Festbeträge wurden der Liste zu Festbetragsarzneimitteln nach § 35 Sozialgesetzbuch (SGB) V entnommen (Stand vom 15. Juni 2025) [22].

Der Apothekenabgabepreis von NUBEQA® beträgt 3.526,39 € (inklusive 19% Mehrwertsteuer). Der Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V wurde abgelöst. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 € ergeben sich Kosten in Höhe von 3.524,62 € pro Packung.

Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises der weiteren Präparate wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V und § 130a SGB V veranschlagt. Der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V beträgt 1,77 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a Abs. 1 SGB V beträgt 7% des Herstellerabgabepreises, der auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird. Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10% des Herstellerabgabepreises vom Apothekenverkaufspreis abgezogen. Es ist keines der Präparate von einem Rabatt durch das Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V betroffen.

Für die Kostendarstellung zu GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten erfolgte eine Vorselektion der Fertigarzneimittel zu den einzelnen Wirkstoffen auf Basis der Tagestherapiekosten unter Berücksichtigung aller verfügbaren Fertigarzneimittel und

Packungsgrößen. Tabelle 3-11 enthält damit für jeden Wirkstoff die jeweils wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel.

Für die Orchiektomie bei bösartiger Neubildung an der Prostata wurde zur Kostenberechnung die Grundpauschale M04B des diagnosebezogene Fallgruppen in Deutschland (G-DRG)-Systems für das Jahr 2025 (Stand: 10. Oktober 2024) mit einer mittleren Verweildauer von 3,8 Tagen und einer Bewertungsrelation von 0,872 zugrunde gelegt [8]. Der Bundesbasisfallwert wurde für 2025 auf 4.394,22 € festgesetzt [24]. Darauf basierend ergibt sich ein Fallpauschalenerlös in Höhe von 3.831,76 € für den operativen Eingriff [23]. Die Pflegeerlösbewertungsrelation gemäß Fallpauschalenkatalog 2025 beträgt 0,7914, der tagesbezogene Pflegeentgeltwert beträgt gemäß § 15 Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) 250 €. Bei einer mittleren Verweildauer von 3,8 Tagen ergibt sich daraus ein Pflegeerlös von 751,83 €. In der Summe betragen die Kosten für den einmaligen operativen Eingriff 4.583,59 € [23].

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b><i>Darolutamid</i></b>				
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
<b>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiectomie)</b>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
Goserelin		Keine	Keine	Keine
Leuprorelin		Keine	Keine	Keine
Triptorelin		Keine	Keine	Keine
Degarelix		Keine	Keine	Keine
Relugolix		Keine	Keine	Keine
Orchiectomie		Keine	Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b><i>Apalutamid</i></b>				
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
<b><i>Enzalutamid</i></b>				
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
<b><i>Abirateron + Predniso(lo)n</i></b>				
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
Predniso(lo)n		Keine	Keine	Keine
<b><i>Darolutamid + Docetaxel</i></b>				
Darolutamid		Keine	Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Erwachsene Männer mit mHSPC	Ggf. Begleitmedikation mit Predniso(lo)n (2 × 5 mg täglich)	0 oder 21 Tage je Zyklus Docetaxel	0-252
		Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	1	6
<b>Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>				
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine	Keine
Goserelin		Keine	Keine	Keine
Leuprorelin		Keine	Keine	Keine
Triptorelin		Keine	Keine	Keine
Degarelix		Keine	Keine	Keine
Relugolix		Keine	Keine	Keine
Orchiektomie		Keine	Keine	Keine
ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

### Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für die Behandlung mit Docetaxel können als Begleitmedikation während der sechs 21-tägigen Docetaxel-Zyklen zweimal täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral gegeben werden [14]. Dies entspricht einer Behandlungsdauer von insgesamt 126 Tagen, woraus sich pro Patient ein Jahresverbrauch 252 Einheiten bzw. 1.260 mg ergibt.

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

### Sonstige GKV-Leistungen

Für Docetaxel fallen aufgrund der parenteralen Applikation sonstige GKV-Leistungen an. Gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird ein Zuschlag von 100,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro Gabe berechnet [25-27].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung		Kosten pro Leistung in Euro
<b>Darolutamid + Docetaxel</b>		
Ggf. Begleitmedikation mit Predniso(lo)n (2 × täglich 5 mg) für Docetaxel	Prednison: PREDNISON acis 5 mg Tabletten, 100 Stück GKV-Kosten: 14,54 € (16,74 € <sup>a</sup> - 0,43 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>c</sup> )	0,13-0,15 €
	Prednisolon: PREDNI H Tablinen 5 mg Tabletten, 100 Stück GKV-Kosten: 13,33 € (15,43 € <sup>a</sup> - 0,33 € <sup>b</sup> - 1,77 € <sup>c</sup> )	
Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen für Docetaxel		100,00 €
a: Festbetrag b: Herstellerabschlag für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel nach § 130a Abs. 3b SGB V c: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; SGB: Sozialgesetzbuch		

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

Die Kostenangaben für Begleitmedikation entstammen der Lauer-Taxe (Stand vom 15. Juni 2025). Die Festbeträge wurden der Liste zu Festbetragsarzneimitteln nach § 35 SGB V entnommen (Stand vom 15. Juni 2025) [22]. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises der Präparate wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V und § 130a SGB V veranschlagt. Der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V beträgt 1,77 € und für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10% des Herstellerabgabepreises vom Apothekenverkaufspreis abgezogen. Es ist keines der Präparate von einem Rabatt durch das Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V betroffen.

Gemäß der Hilfstaxe über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird ein Zuschlag von 100,00 € für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen pro Gabe berechnet [25-27].

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
<b><i>Darolutamid</i></b>			
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
<b>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>			
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
Goserelin		Keine	Keine
Leuprorelin		Keine	Keine
Triptorelin		Keine	Keine
Degarelix		Keine	Keine
Relugolix		Keine	Keine
Orchiektomie		Keine	Keine
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b><i>Apalutamid</i></b>			
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
<b><i>Enzalutamid</i></b>			
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
<b><i>Abirateron + Predniso(lo)n</i></b>			
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
Predniso(lo)n		Keine	Keine

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Darolutamid + Docetaxel</b>			
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
Docetaxel		Ggf. Begleitmedikation mit Predniso(lo)n (2 × 5 mg täglich)	0-43,62 €
		Sonstige GKV-Leistungen: Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung (gemäß Hilfstaxe)	600,00 €
<b>Kombinationstherapie jeweils für zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>+ konventionelle ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>			
Buserelin	Erwachsene Männer mit mHSPC	Keine	Keine
Goserelin		Keine	Keine
Leuprorelin		Keine	Keine
Triptorelin		Keine	Keine
Degarelix		Keine	Keine
Relugolix		Keine	Keine
Orchiektomie		Keine	Keine
ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 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. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b><i>Darolutamid + konventionelle ADT</i></b>					
<i>Gesamtkosten</i>		47.230,10- 50.529,53 €	Keine	Keine	47.230,10- 50.529,53 €
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	45.945,94 €	Keine	Keine	45.945,94 €
+ konventionelle ADT		1.284,16- 4.583,59 €	Keine	Keine	1.284,16- 4.583,59 €
Buserelin		2.338,32 €	Keine	Keine	2.338,32 €
Goserelin		2.216,56 €	Keine	Keine	2.216,56 €
Leuprorelin		1.284,16 €	Keine	Keine	1.284,16 €
Triptorelin		2.147,48 €	Keine	Keine	2.147,48 €
Degarelix		2.231,88 €	Keine	Keine	2.231,88 €
Relugolix		2.252,66 €	Keine	Keine	2.155,77 €
Orchiektomie	4.583,59 €	Keine	Keine	4.583,59 €	
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b><i>Apalutamid + konventionelle ADT</i></b>					
<i>Gesamtkosten</i>		36.332,24- 39.631,67 €	Keine	Keine	36.332,24- 39.631,67 €
Apalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	35.048,08 €	Keine	Keine	35.048,08 €
+ konventionelle ADT		1.284,16- 4.583,59 €	Keine	Keine	1.284,16- 4.583,59 €
Buserelin		2.338,32 €	Keine	Keine	2.338,32 €
Goserelin		2.216,56 €	Keine	Keine	2.216,56 €
Leuprorelin		1.284,16 €	Keine	Keine	1.284,16 €
Triptorelin		2.147,48 €	Keine	Keine	2.147,48 €
Degarelix		2.231,88 €	Keine	Keine	2.231,88 €
Relugolix		2.252,66 €	Keine	Keine	2.155,77 €
Orchiektomie	4.583,59 €	Keine	Keine	4.583,59 €	

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
<b>Enzalutamid + konventionelle ADT</b>					
<i>Gesamtkosten</i>		41.974,23- 45.273,66 €	Keine	Keine	41.974,23- 45.273,66 €
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	40.690,07 €	Keine	Keine	40.690,07 €
+ konventionelle ADT		1.284,16- 4.583,59 €	Keine	Keine	1.284,16- 4.583,59 €
Buserelin		2.338,32 €	Keine	Keine	2.338,32 €
Goserelin		2.216,56 €	Keine	Keine	2.216,56 €
Leuprorelin		1.284,16 €	Keine	Keine	1.284,16 €
Triptorelin		2.147,48 €	Keine	Keine	2.147,48 €
Degarelix		2.231,88 €	Keine	Keine	2.231,88 €
Relugolix		2.252,66 €	Keine	Keine	2.252,66 €
Orchiektomie		4.583,59 €	Keine	Keine	4.583,59 €
<b>Abirateron + Predniso(lo)n + konventionelle ADT</b>					
<i>Gesamtkosten</i>		3.157,94- 6.461,79 €	Keine	Keine	3.157,94- 6.461,79 €
Abirateron	Erwachsene Männer mit mHSPC	1.825,13 €	Keine	Keine	1.825,13 €
+ Predniso(lo)n		48,65-53,07 €	Keine	Keine	48,65-53,07 €
Prednison		53,07 €	Keine	Keine	53,07 €
Prednisolon		48,65 €	Keine	Keine	48,65 €
+ konventionelle ADT		1.284,16- 4.583,59 €	Keine	Keine	1.284,16- 4.583,59 €
Buserelin		2.338,32 €	Keine	Keine	2.338,32 €
Goserelin		2.216,56 €	Keine	Keine	2.216,56 €
Leuprorelin		1.284,16 €	Keine	Keine	1.284,16 €
Triptorelin		2.147,48 €	Keine	Keine	2.147,48 €
Degarelix	2.231,88 €	Keine	Keine	2.231,88 €	
Relugolix	2.252,66 €	Keine	Keine	2.252,66 €	
Orchiektomie	4.583,59 €	Keine	Keine	4.583,59 €	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahresthera- piekosten pro Patient in Euro
<b>Darolutamid + Docetaxel + konventionelle ADT</b>					
<i>Gesamtkosten</i>		50.170,52- 53.469,95 €	0-43,62 €	600,00 €	50.770,52- 54.113,57 €
Darolutamid	Erwachsene Männer mit mHSPC	45.945,94 €	Keine	Keine	45.945,94 €
+ Docetaxel		2.940,42 €	0-43,62 €	600,00 €	3.540,42- 3.584,04 €
+ konventionelle ADT		1.284,16- 4.583,59 €	Keine	Keine	1.284,16- 4.583,59 €
Buserelin		2.338,32 €	Keine	Keine	2.338,32 €
Goserelin		2.216,56 €	Keine	Keine	2.216,56 €
Leuprorelin		1.284,16 €	Keine	Keine	1.284,16 €
Triptorelin		2.147,48 €	Keine	Keine	2.147,48 €
Degarelix		2.231,88 €	Keine	Keine	2.231,88 €
Relugolix	2.252,66 €	Keine	Keine	2.252,66 €	
Orchiektomie	4.583,59 €	Keine	Keine	4.583,59 €	
ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom Quelle zur Berechnung: [23]					

### 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. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das im Rahmen des vorliegenden Dossiers zu bewertende Arzneimittel ist Darolutamid in Kombination mit einer ADT zur Behandlung des mHSPC. Zusätzlich ist Darolutamid in Europa zur Behandlung des mHSPC in Kombination mit Docetaxel und einer ADT zugelassen. Mit den in Abschnitt 3.2.4 aufgeführten Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung innerhalb der deutschen Versorgungssituation wird die GKV-relevante Zielpopulation für das

mHSPC auf 2.590-3.640 Patienten geschätzt. Diese Spanne stellt die theoretisch mögliche Anzahl an Patienten entsprechend der Zulassung von Darolutamid + ADT dar, die weiter eingrenzbare sein könnte. Nachfolgend werden verschiedene Einflussfaktoren dargestellt, die sich auf die Versorgungsanteile innerhalb der Zielpopulation auswirken können.

### **Kontraindikationen und Therapieabbrüche**

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

Therapieabbruchraten lassen sich derzeit lediglich aus der zulassungsrelevanten ARANOTE-Studie ableiten (siehe Modul 4). Da in der Studie deutlich mehr Patienten unter Placebo die Behandlung abbrechen als unter Darolutamid, wird zum jetzigen Zeitpunkt davon ausgegangen, dass die Therapieabbruchraten kaum einen Einfluss auf die geschätzten jährlichen Versorgungsanteile haben werden.

### **Chemotherapiegeeignete vs. nicht chemotherapiegeeignete Patienten mit mHSPC**

Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom stellt die Kombination aus Darolutamid + ADT + Docetaxel für Patienten mit mHSPC, die für eine Chemotherapie geeignet sind, einen neuen Therapiestandard mit stärkstem Empfehlungsgrad „soll“ dar [28]. Die Kombination Darolutamid + ADT ohne Docetaxel steht insbesondere für diejenigen Patienten im Anwendungsgebiet als weitere Therapieoption zur Verfügung, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind und damit keine Therapieintensivierung durch Docetaxel erhalten können.

Aus medizinischer Sicht können folgende Kontraindikationen gegen eine Kombinationstherapie mit Docetaxel sprechen [29]:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Docetaxel oder einen Bestandteil des Arzneimittels
- Neutrophilenzahl  $<1.500$  Zellen/mm<sup>3</sup>
- Schwere Leberfunktionsstörung

Es ist davon auszugehen, dass die Zielpopulation für die Kombination Darolutamid + ADT in der deutschen Versorgung vorrangig jene Patienten umfasst, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, und die Größe der Zielpopulation, die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet wurde, entsprechend eingeschränkt ist.

### **Patientenpräferenzen und Verschiebung der Versorgungsanteile**

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

möglicherweise durch Innovationen verdrängt. Ein Beispiel hierfür ist die Einführung der Kombinationstherapie Darolutamid + ADT + Docetaxel, die sich als neuer Therapiestandard bei Patienten mit mHSPC etabliert und die bis dato anerkannte Standardtherapie ADT + Docetaxel ersetzt hat [28]. Auch die zunehmende Verwendung von genetischen und anderen erkrankungsspezifischen Biomarkern (z. B. zirkulierende Tumorzellen, zirkulierende Tumor-DNA [Desoxyribonukleinsäure] [ctDNA], Mutationen in DNA-Reparations-, Tumorsuppressorgenen oder im Gen für den Androgenrezeptor, lumbale vs. basale Subtypen des Prostatakarzinoms) werden die Patientenpopulationen, die für eine bestimmte Therapie am besten geeignet sind, besser charakterisieren und somit auch zahlenmäßig einschränken [30-33].

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

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. 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 beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern*

*erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

Die Grundlage für die Angaben zur Behandlung, Dosierung, Verbrauch und zusätzliche bzw. sonstige GKV-Leistungen der in Abschnitt 3.3 beschriebenen Arzneimittel bilden die jeweiligen Fachinformationen. Der Apothekenabgabepreis sowie die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, sofern nicht auf Basis von Festbeträgen berechnet, wurden der Lauer-Taxe (Stand 15. Juni 2025) entnommen. Zudem wurde der G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2025 (Stand: 10. Oktober 2024) sowie Quellen des G-BA und des GKV-Spitzenverbands zur Informationsbeschaffung herangezogen.

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2025.
2. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat, Stand der Information: März 2020.
3. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex® 10,8 mg Implantat, Stand der Information: März 2024.
4. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, Stand der Information: Mai 2025.
5. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin® LA 22,5 mg, Stand der Information: Januar 2025.
6. Ferring Arzneimittel GmbH. Fachinformation FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand der Information: März 2022.
7. Accord Healthcare S.L.U. Fachinformation Orgovyx® 120 mg Filmtabletten, Stand: Oktober 2024.
8. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk). aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2025., Stand: 14. Oktober 2024.
9. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Erleada® 60 mg Filmtabletten, Stand der Information: Januar 2025.
10. Astellas Pharma Europe B. V. Fachinformation Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten, Stand der Information: Januar 2025.

11. Mylan Pharmaceuticals Limited. Fachinformation Abirateron Mylan 1000 mg Filmtabletten, Stand der Information: Dezember 2024.
12. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Prednison acis 5 mg Tabletten, Stand der Information: März 2022.
13. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Predni H Tablinen<sup>®</sup> 5 mg Tabletten, Stand der Information: Juli 2022.
14. Zentiva Pharma GmbH. Fachinformation Docetaxel Zentiva 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand der Information: Oktober 2023.
15. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. Fachinformation Profact<sup>®</sup> pro injectione/ Profact<sup>®</sup> nasal, Stand der Information: August 2021.
16. AstraZeneca GmbH. Fachinformation Zoladex<sup>®</sup> 3,6 mg Implantat, Stand der Information: März 2024.
17. Hexal AG. Fachinformation Leuprone<sup>®</sup> HEXAL<sup>®</sup> 1-Monatsdepot 3,6 mg Implantat, Stand der Information: Juni 2024.
18. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin<sup>®</sup> LA 11,25 mg, Stand der Information: April 2025.
19. Ipsen Pharma GmbH. Fachinformation Pamorelin<sup>®</sup> LA 3,75 mg, Stand der Information: Januar 2025.
20. Statistisches Bundesamt-Destatis. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht: Männer, Stand 27. März 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#119172>. [Zugriff am: 03.07.2025]
21. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
22. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V, sortiert nach Festbetragsgruppe und Wirkstoff, Stand: 15. Juni 2025. Verfügbar unter: [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbeträge-und-Zuzahlungen/Festbeträge/\\_node.html;jsessionid=B211B897A438C034B487F204DEBA67DB.intranet662](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Festbeträge-und-Zuzahlungen/Festbeträge/_node.html;jsessionid=B211B897A438C034B487F204DEBA67DB.intranet662). [Zugriff am: 19.06.2025]
23. Bayer Vital GmbH. Berechnung des Verbrauchs und der Jahrestherapiekosten, Stand der Information: 15. Juni 2025.
24. GKV-Spitzenverband. Bundesbasisfallwert (BBFW). 2025. Verfügbar unter: <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/bundesbasisfallwert.jsp>. [Zugriff am: 19.06.2025]
25. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 1. März 2022. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
26. GKV-Spitzenverband. Rechtlich unverbindliche Lesefassung Anlage 3 zur Hilfstaxe idF 37. Ergänzungsvereinbarung, gültig ab 01.06.2025. 2025. Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-06-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]

27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie). 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21\\_AM-RL-XII\\_Darolutamid\\_D-928\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_TrG.pdf). [Zugriff am: 02.07.2025]
28. Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 8.0, Stand: Juli 2025. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_8/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_8.0.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_8/LL_Prostatakarzinom_Langversion_8.0.pdf). [Zugriff am: 15.07.2025]
29. European Medicines Agency (EMA). Taxotere: EPAR - Product Information (DE). Stand: 31. Juli 2024.
30. Zhao SG, Chang SL, Erho N, Yu M, Lehrer J, Alshalalfa M, et al. Associations of Luminal and Basal Subtyping of Prostate Cancer With Prognosis and Response to Androgen Deprivation Therapy. *JAMA Oncol.* 2017;3(12):1663-72.
31. Matsumura N, Fujita K, Nishimoto M, Minami T, Tahara H, Yoshimura K, et al. Current status and future perspectives of the managements of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *World J Urol.* 2023;41(8):2063–8.
32. Chen K, Kostos L, Azad AA. Future directions in systemic treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *World J Urol.* 2023;41(8):2021–31.
33. Aggarwal R, Rydzewski NR, Zhang L, Foye A, Kim W, Helzer KT, et al. Prognosis Associated With Luminal and Basal Subtypes of Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1644-52.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Informationen zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den entsprechenden Abschnitten aus der aktuell gültigen Fachinformation von NUBEQA<sup>®</sup> mit Stand Juli 2025 entnommen [1].

#### **Anforderungen an die Qualifikationen der Ärzte und Ärztinnen**

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

##### ***Dosierung***

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

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

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

##### **Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) – Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel**

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

### *Versäumte Dosis*

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

### *Dosisanpassung*

Falls bei einem Patienten eine toxische Wirkung vom Schweregrad  $\geq 3$  oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung in Zusammenhang mit Darolutamid auftritt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation), sollte die Behandlung unterbrochen oder die Dosierung auf 300 mg zweimal täglich reduziert werden bis sich die Symptome verbessern. Die Behandlung kann danach mit einer Dosis von 600 mg zweimal täglich fortgesetzt werden.

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

## **Besondere Patientengruppen**

### *Ältere Patienten*

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

### *Nierenfunktionsstörung*

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

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), die keine Hämodialyse erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

### *Leberfunktionsstörung*

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

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

## **Art der Anwendung**

NUBEQA ist zum Einnehmen.

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

### **Gegenanzeigen**

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

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

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

#### ***Nierenfunktionsstörung***

Die verfügbaren Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind begrenzt.

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

#### ***Leberfunktionsstörung***

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

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

#### ***Kürzlich aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankung***

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

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

#### ***Hepatotoxizität***

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

#### ***Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln***

Die Anwendung von starken Cytochrom P450 (CYP)3A4- und P-Glycoprotein (P-gp)-Induktoren während der Behandlung mit Darolutamid kann zu einer verminderten

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

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

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

### ***Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern***

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

### ***Angaben zu sonstigen Bestandteilen***

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

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

#### ***Wirkungen anderer Arzneimittel auf Darolutamid***

##### *CYP3A4- und P-gp-Induktoren*

Darolutamid ist ein Substrat von CYP3A4 und P-gp.

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

Die wiederholte Verabreichung von Rifampicin (600 mg), einem starken CYP3A4- und P-gp-Induktor, mit einer Einzeldosis Darolutamid (600 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer Abnahme der mittleren Exposition ( $AUC_{0-72}$ ) um 72% und zu einer Abnahme der  $C_{max}$  von Darolutamid um 52%.

##### *CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitoren*

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

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

Die Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich an Tag 1 und einmal täglich an den 7 folgenden Tagen), einem starken CYP3A4-, P-gp- und BCRP-Inhibitor, mit einer Einzeldosis Darolutamid (600 mg an Tag 5 zu einer Mahlzeit) führte zu einer 1,7-fachen Zunahme der mittleren Exposition ( $AUC_{0-72}$ ) und einem 1,4-fachen Anstieg der  $C_{max}$  von Darolutamid.

#### *UGT1A9-Inhibitoren*

Darolutamid ist ein Substrat von UGT1A9.

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

Darolutamid kann zusammen mit UGT1A9-Inhibitoren verabreicht werden.

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab, dass die gleichzeitige Verabreichung von UGT1A9-Inhibitoren mit Darolutamid zu einer 1,2-fachen Expositionszunahme ( $AUC_{0-72}$ ) gegenüber Darolutamid führte.

#### *Docetaxel*

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

### ***Wirkungen von Darolutamid auf andere Arzneimittel***

#### *Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3*

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

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

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

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

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

#### *P-gp-Substrate*

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

#### *CYP3A4-Substrate*

Darolutamid ist ein schwacher Induktor von CYP3A4.

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

Die Verabreichung von Darolutamid (600 mg zweimal täglich über 9 Tage) vor der zusätzlichen Gabe einer Einzeldosis des sensitiven CYP3A4-Substrats Midazolam (1 mg) zusammen mit einer Mahlzeit führte zu einer Abnahme der mittleren Exposition (AUC) und der  $C_{\max}$  von Midazolam um 29 % bzw. 32 %.

Bei klinisch relevanten Konzentrationen bewirkte Darolutamid *in vitro* keine Hemmung des Stoffwechsels ausgewählter CYP-Substrate.

#### *Docetaxel*

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

#### *Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern*

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

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

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

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

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten mit

- nmCRPC oder mHSPC, die Darolutamid erhalten, sind Fatigue/ Erschöpfungszustände (13,7%).
- mHSPC, die Darolutamid in Kombination mit Docetaxel erhalten, sind Ausschlag (16,6%) und Hypertonie (13,8%).

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

***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit nmCRPC oder mHSPC unter der Behandlung mit Darolutamid beobachtet wurden, sind in Tabelle 3-16 aufgeführt. Nebenwirkungen, die bei Patienten mit mHSPC unter der Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel beobachtet wurden, sind Tabelle 3-17 zu entnehmen.

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

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

Tabelle 3-16: Nebenwirkungen, die bei nmCRPC- und mHSPC-Patienten unter Behandlung mit Darolutamid in der ARAMIS- und der ARANOTE-Studie berichtet wurden <sup>a</sup>

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig
Herzerkrankungen		Ischämische Herzerkrankung <sup>b</sup> Herzinsuffizienz <sup>c</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag <sup>d</sup>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerzen in einer Extremität Frakturen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue/Erschöpfungszustände <sup>e</sup>	
Untersuchungen <sup>f</sup>	Neutrophilenzahl verringert Bilirubin im Blut erhöht ALT erhöht AST erhöht	

a: Die mediane Expositionsdauer in der ARAMIS- und der ARANOTE-Studie betrug bei Patienten, die mit Darolutamid behandelt wurden, 18,2 Monate (Spanne: 0,0 bis 44,3 Monate) und 11,6 Monate (Spanne: 0,0 bis 40,5 Monate) bei Patienten, die Placebo erhielten.

b: Umfasst Arteriosklerose der Koronararterien, koronare Herzerkrankung, Koronararterienverschluss, Stenose der Koronararterien, akutes Koronarsyndrom, akuter Myokardinfarkt, Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie.

c: Umfasst Herzinsuffizienz, akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz, Stauungsinsuffizienz, kardiogenen Schock, Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction.

d: Umfasst Ausschlag, makulösen Ausschlag, makulo-papulösen Ausschlag, papulösen Ausschlag, pustulösen Ausschlag, Erythem, Dermatitis.

e: Umfasst Fatigue sowie Asthenie, Lethargie und Unwohlsein.

f: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Die Inzidenz beruht auf Werten, die als auffällige Laborwerte berichtet wurden.

Tabelle 3-17: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit mHSPC unter der Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel in der ARASENS-Studie berichtet wurden <sup>a, b</sup>

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

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

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

c: Umfasst Hypertonie, erhöhten Blutdruck, hypertensiven Notfall.

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

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

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

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

#### *Leberfunktionstests*

Unter der Behandlung mit Darolutamid wurden Fälle von idiosynkratischen arzneimittel-induzierten Leberschäden mit Erhöhungen vom Schweregrad 3 und 4 der Alanin-Aminotransferase (ALT) und / oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf das  $\geq 5$ -Fache bzw. das  $\geq 20$ -Fache der Obergrenze des Normwerts (ULN) berichtet, einschließlich erhöhter Transaminasen bei gleichzeitigem Anstieg des Gesamtbilirubins auf das  $\geq 2$ -Fache ULN. Die Zeit bis zum Auftreten lag zwischen 1 Monat und 12 Monaten nach Beginn der Behandlung mit Darolutamid. Nach Absetzen von Darolutamid waren die ALT- und AST-Erhöhungen in vielen Fällen reversibel. Für spezifische Empfehlungen siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

*Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC) und metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) – Behandlung mit Darolutamid**Fatigue*

Fatigue/ Erschöpfungszustände wurden von 13,7% der mit Darolutamid behandelten Patienten und von 11,7% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Ereignisse bis zum 3. Schweregrad wurden von 0,4% der mit Darolutamid behandelten Patienten und von 0,9% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Bei den meisten der Patienten trat Fatigue (ohne Asthenie, Lethargie oder Unwohlsein) auf (10,0% der mit Darolutamid behandelten Patienten und 8,5% der mit Placebo behandelten Patienten).

*Frakturen*

Frakturen traten bei 4,1% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 3,2% der mit Placebo behandelten Patienten auf.

*Ischämische Herzkrankheit und Herzinsuffizienz*

Eine ischämische Herzkrankheit trat bei 3,4% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 2,2% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Ereignisse vom Schweregrad 5 traten bei 0,4% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,4% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Herzinsuffizienz trat bei 1,6% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,9% der mit Placebo behandelten Patienten auf.

*Neutrophilenzahl verringert*

Bei 17,3% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 7,4% der mit Placebo behandelten Patienten wurde eine verringerte Neutrophilenzahl als auffälliger Laborwert berichtet. Die mediane Zeit bis zum Nadir betrug 225 Tage. Die auffälligen Laborwerte waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2. Eine verringerte Neutrophilenzahl vom Grad 3 und 4 wurde bei 2,6% bzw. 0,3% der Patienten berichtet. Die Behandlung mit Darolutamid wurde bei lediglich einem Patienten aufgrund von Neutropenie dauerhaft abgesetzt. Die Neutropenie war bei 83% der Patienten entweder vorübergehend oder reversibel und nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden.

*Bilirubin im Blut erhöht*

Bei 16,1% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 6,1% der mit Placebo behandelten Patienten wurde ein erhöhter Bilirubinspiegel als auffälliger Laborwert berichtet. Die Episoden waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2, nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden und nach dem Absetzen von Darolutamid reversibel. Ein erhöhter Bilirubinspiegel 3. und 4. Grades wurde bei 0,2% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Im Darolutamid Arm betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten erhöhten Bilirubins 187 Tage, und die mittlere Dauer der ersten Episode betrug 172 Tage. Bei einem der Patienten wurde die Behandlung mit Darolutamid aufgrund eines erhöhten Bilirubinspiegels abgesetzt.

### *ALT und AST erhöht*

Bei 13,3% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 9,7% der mit Placebo behandelten Patienten wurde ein erhöhter ALT-Wert als auffälliger Laborwert berichtet. Bei 22,0% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 13,4% der mit Placebo behandelten Patienten wurde ein erhöhter AST Wert als auffälliger Laborwert berichtet. Die Episoden waren überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2, nicht mit klinisch bedeutsamen Anzeichen oder Symptomen verbunden und nach dem Absetzen von Darolutamid reversibel. Ein ALT-Anstieg 3. und 4. Grades wurde bei 0,9% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,3% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Ein AST Anstieg 3. und 4. Grades wurde bei 1,2% der mit Darolutamid behandelten Patienten und bei 0,3% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. Im Darolutamid-Arm betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Auftreten eines erhöhten ALT-Wertes 253 Tage und eines erhöhten AST-Wertes 257 Tage. Die mittlere Dauer der ersten Episode betrug 122 Tage (erhöhter ALT-Wert) bzw. 121 Tage (erhöhter AST-Wert). Bei 2 bzw. 3 Patienten wurde die Behandlung mit Darolutamid aufgrund eines ALT- bzw. AST Anstiegs abgesetzt.

### *Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) – Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel*

#### *Hypertonie*

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

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

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

#### *Frakturen*

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

#### *Neutrophilenzahl verringert*

Bei 50,6% der mit Darolutamid + Docetaxel behandelten Patienten und bei 45,5% der mit Placebo + Docetaxel behandelten Patienten wurde eine verringerte Neutrophilenzahl als auffälliger Laborwert berichtet. Eine Verringerung der Neutrophilenzahl vom Schweregrad 3 und 4 wurde bei 34,4 % der mit Darolutamid + Docetaxel behandelten Patienten und bei 31,4%

der mit Placebo+Docetaxel behandelten Patienten berichtet. In beiden Behandlungsarmen war das Auftreten einer verringerten Neutrophilenzahl und einer Neutropenie in den ersten Monaten der Behandlung am höchsten, danach nahmen Häufigkeit und Schweregrad der Ereignisse ab.

#### *Bilirubin im Blut erhöht*

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

#### *ALT und AST erhöht*

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

#### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

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

#### **Überdosierung (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation)**

Die höchste klinisch untersuchte Dosis von Darolutamid betrug 900 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.800 mg. Bei dieser Dosis wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet.

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

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

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

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben bezüglich der Maßnahmen zur Risikominimierung zu Darolutamid (BAY 1841788) entstammen der für die Zulassung von Darolutamid bei der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) eingereichten Version 5.1 des EU Risk-Management-Plans (RMP) vom 25. September 2024 [3] sowie der zur Zeit der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers ebenfalls im EPAR auf der Homepage der EMA dazu veröffentlichten Zusammenfassung [4].

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

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

- spezifische Informationen, wie Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Empfehlungen zur korrekten Anwendung, finden sich in der Packungsbeilage und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), die sich an Patienten und medizinisches Fachpersonal richten;

- der rechtliche Status des Medikaments – die Art und Weise der Bereitstellung des Medikaments an den Patienten (z. B. mit oder ohne Verschreibung) kann dazu beitragen, dessen Risiken zu minimieren.

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

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

### Risikomanagement

In Tabelle 3-18 ist eine Übersicht zu den Sicherheitsproblemen dargestellt.

Tabelle 3-18: Übersicht der Sicherheitsprobleme

<b>Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken</b>	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen infolge erhöhter Exposition bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung Kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit bedeutsamer kardiovaskulärer Vorerkrankung Krebserzeugendes Potenzial
Fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung
Quelle: EU-RMP NUBEQA® V5.1, Part II: Module SVIII – Summary of the safety concerns	

### Pharmakovigilanzplan

#### *Routine Pharmakovigilanz-Maßnahmen*

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

*Follow-up-Fragebögen zu spezifischen Nebenwirkungen*

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

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

*Andere Arten routinemäßiger Pharmakovigilanz-Aktivitäten*

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

**Zusätzliche Pharmakovigilanz-Maßnahmen**

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

**Übersichtstabelle zu zusätzlichen Pharmakovigilanz-Maßnahmen**

Tabelle 3-19: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Studie Status	Zusammenfassung der Ziele	Adressierte Sicherheitsbedenken	Meilensteine	Fällig am
<b>Kategorie 1</b> – Auferlegte verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die Bedingungen für die Marktzulassung sind.				
Keine				
<b>Kategorie 2</b> – Auferlegte verpflichtende zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die besondere Verpflichtungen im Zusammenhang mit einer bedingten Genehmigung für das Inverkehrbringen oder einer Genehmigung für das Inverkehrbringen unter außergewöhnlichen Umständen darstellen.				
Keine				
<b>Kategorie 3</b> – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten				
Keine				
Quelle: EU_RMP NUBEQA® V5.1, Part III, Table III.1: Ongoing and planned Pharmacovigilance Activities				

**Maßnahmen zur Risikominimierung**

In Tabelle 3-20 findet sich eine Darstellung der routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung nach wichtigen identifizierten Risiken.

Tabelle 3-20: Tabellarische Darstellung wichtiger Risiken und fehlender Informationen sowie aller routinemäßig durchgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung

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

	Es ist unklar, ob Patienten mit kürzlich aufgetretenen relevanten kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Störungen (Progression) in Verbindung mit einer Darolutamid-Exposition haben.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Patienten mit klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten 6 Monaten, einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/instabiler Angina pectoris, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation und symptomatischer Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA).
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</li> </ul> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u> Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul> <p><u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
<b>Wichtiges potenzielles Risiko: Krebserzeugendes Potenzial</b>	
Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Risiko und dem Arzneimittel	<p>In den zulassungsrelevanten klinischen Phase-3-Studien ARAMIS (Studie 17712) und ARASENS (Studie 17777) wurde ein leichtes zahlenmäßiges Ungleichgewicht nur bei der Inzidenz aller sekundären Primärmalignome im Darolutamid + Docetaxel-Arm im Vergleich zum Placebo + Docetaxel-Arm in Studie 17777 beobachtet. Nach Berücksichtigung der Behandlungsdauer waren die Expositions-adjustierten Inzidenzraten (EAIR, exposure adjusted incidence rate) pro 100 Patientenjahre jedoch in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (1,4 im Darolutamid + Docetaxel-Arm und 1,3 im Placebo + Docetaxel-Arm).</p> <p>Die nicht-klinischen Sicherheitsdaten von Darolutamid deuten nicht auf ein karzinogenes Potenzial hin. Die Ergebnisse von Studien zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden mit einem Vielfachen bis zum 4- bis 5-Fachen der therapeutischen Exposition, ergaben keine Anzeichen von Off-Target Toxizität oder proliferativer Gewebeläsionen, die auf ein Risiko für sekundäre Neoplasien nach längerer Behandlung mit Darolutamid hinweisen.</p> <p>Zudem zeigte Darolutamid keine Genotoxizität <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i>.</p> <p>In der pivotalen, 26-wöchigen Karzinogenitätsstudie an 001178-T (hemizygoten) RasH2-Mäusen, denen Darolutamid oral verabreicht wurde, wurden keine durch Darolutamid bedingte Effekte bezüglich der Inzidenz oder Art der Neoplasien beobachtet. Bei der maximal erreichbaren Dosis von 1.000 mg/kg/Tag betrug die Exposition das 0,9 bis 1,3-Fache der klinischen Exposition beim Menschen bei einer therapeutischen Dosis von 600 mg zweimal täglich.</p> <p>Zusammenfassend konnte für Darolutamid bis zur höchsten Dosis, die in der Karzinogenitätsstudie verabreicht wurde, kein krebserzeugendes Potenzial beobachtet werden. Unter Berücksichtigung der Darolutamid-Exposition in dieser Studie, die im Bereich der klinischen Exposition liegt, kann diese Studie das potenzielle Risiko der Karzinogenität nicht vollständig ausschließen.</p> <p>In 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien an Ratten mit anderen Androgenrezeptor-Inhibitoren der zweiten Generation aus derselben pharmakologischen Klasse wie</p>

	Darolutamid wurden neoplastische Veränderungen beobachtet, deren Relevanz für den Menschen unklar ist.
Risikofaktoren und Risikogruppen	Zu den Risikofaktoren gehören, wie in der Literatur beschrieben, Strahlung, Tabakkonsum, Alkoholkonsum, ein hoher Body-Mass-Index und ein hoher Nüchtern-Plasmaglukose-Wert.
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</li> </ul> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul> <p><u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u></p> <p>Keine</p>
<b>Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung</b>	
Maßnahmen zur Risikominimierung	<p><u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u></p> <p>Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> <li>• Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</li> </ul> <p><u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung im Rahmen empfohlener spezifischer klinischer Maßnahmen, um das Risiko anzugehen:</u></p> <p>Fachinformation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</li> <li>• Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</li> </ul> <p><u>Andere routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung zusätzlich zur Produktinformation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• NUBEQA® ist ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel.</li> </ul> <p><u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine</li> </ul>
Quelle: EU RMP NUBEQA® V5.1, Part VI, IIB – Summary of important risks	

### **Entwicklungsplan nach der Zulassung**

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

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2025.
2. Bayer AG. Produktinformation (EU) zu NUBEQA® (Darolutamid) inkl. Anhänge I + II zum European Public Assessment Report (EPAR); Stand: Juli 2025.
3. Bayer AG. EU Risk Management Plan (RMP) - NUBEQA®; BAY 1841788 (Darolutamide); No. 5.1; Date of Report: 25. September 2024.
4. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) für NUBEQA®. Stand: 19. Juni 2025.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

In der aktuell gültigen Fachinformation von NUBEQA<sup>®</sup> mit Stand Juli 2025 sind keine ärztlichen Leistungen zu dessen Anwendung aufgeführt [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

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

1. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2025.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.*

Tabelle 3-22: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend								
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.