

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apalutamid (Erleada<sup>®</sup>)

Janssen-Cilag GmbH

### Modul 3 A

*Erleada<sup>®</sup> zur Behandlung erwachsener Männer mit  
nicht-metastasiertem kastrationsresistentem  
Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die  
Entwicklung von Metastasen*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	20
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	48
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	71
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	73
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	73
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	82
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	85
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	86

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms .....	11
Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation .....	12
Tabelle 3-3: UICC Stadien- und Prognosesystem.....	12
Tabelle 3-4: Inzidenzraten in der BRD von 1999-2014 (ICD-10 C61) .....	21
Tabelle 3-5: Anzahl Neuerkrankungen in der BRD von 1999-2014 (ICD-10 C61).....	22
Tabelle 3-6: Prävalenz in der BRD von 2004-2014 (ICD-10 C61) .....	23
Tabelle 3-7: Entwicklung der Patientenzahlen in der BRD der nächsten 5 Jahre (ICD-10 C61).....	25
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	26
Tabelle 3-9: Epidemiologie dreier Krankheitsstadien in der <i>UroCloud</i> .....	28
Tabelle 3-10: Altersverteilung Neuerkrankungen in der BRD vers. <i>UroCloud</i> .....	29
Tabelle 3-11: Patientencharakteristika der drei Register im Vergleich .....	33
Tabelle 3-12: ADT im Verhältnis inzidenter Prostatakarzinompatienten in der <i>UroCloud</i> ....	37
Tabelle 3-13: HRM0CRPC Patienten im Verhältnis inzidenter Prostatakarzinompatienten in der <i>UroCloud</i> .....	40
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	48
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	58
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	62
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	63
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	64
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	65
Tabelle 3-23: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen .....	79
Tabelle 3-24 Risikominimierende Maßnahmen/ Zusammenfassung.....	83

## **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Erkrankungsverlaufs .....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
AUA	American Urological Association
AVP	Apothekenabgabepreis
BCR	Biochemisches Rezidiv
BCRP	Breast Cancer Resistance Proteins
BRD	Bundesrepublik Deutschland
Bzw.	Beziehungsweise
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration-Resistant Prostate Cancer)
d.h.	Das heisst
DDD	Defined Daily Dose
EAU	European Association of Urology
EPAR	European Public Assessment Report
ESR	European Standard Rate (Europäische Standardpopulation)
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HDR	High-Dose-Rate
HRM0CRPC	Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
ICD	International Classification of Diseases

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
i.H.v.	In Höhe von
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
LDR	Low-Dose-Rate
mg	Milligramm
M0	Nichtmetastasiertes Prostatakarzinom
M0HSPC	Nichtmetastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom
M1	Metastasiertes Prostatakarzinom
M1CRPC	Metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Ng/dl	Nanogramm pro Deziliter
Ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	PSA-Verdopplungszeit
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
St.	Stück
TNM	Tumour Node Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
WSR	World Standard Rate (Weltstandardpopulation)
z.B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie von Apalutamid (Erleada®) zur Behandlung von erwachsenen Männern mit Hochrisiko nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (HRM0CRPC) in Kombination mit konventioneller Androgendeprivationstherapie (ADT) im zu bewertenden Anwendungsgebiet ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT. Die Beibehaltung einer konventionellen ADT erfolgt zur Aufrechterhaltung eines Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau, definiert als Serum Testosteronlevel <50 ng/dl.

Unter einer konventionellen ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration durch eine bilaterale (subkapsuläre) Orchiektomie oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten (GnRH-Agonisten) oder Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten (GnRH-Antagonisten) verstanden.

Janssen-Cilag stellt in diesem Nutzendossier den Zusatznutzen von Apalutamid gegenüber der alleinigen konventionellen ADT, d. h. bilaterale (subkapsuläre) Orchiektomie oder medikamentöse Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten, dar.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Auf Basis einer von Janssen-Cilag am 03. November 2017 gestellten Beratungsanfrage fand am 10. Januar 2018 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Apalutamid zur Behandlung von erwachsenen Männern mit HRM0CRPC statt (1). In dieser Beratung wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT“ festgelegt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Das Anwendungsgebiet wurde der Fachinformation von Apalutamid entnommen (2). Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (1) zitiert.

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. G-BA. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-261. Wirkstoff: Apalutamid. Datum des Gesprächs: 10.01.2018. 2018.
2. Janssen-Cilag International N.V. Fachinformation: Erleada<sup>®</sup> Stand: Januar 2019. 2019. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

## **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

Das Adenokarzinom der Prostata ist ein androgen-abhängig wachsender Tumor, der vom Drüsengewebe der Vorsteherdrüse (Prostata) ausgeht. Trotz der in jüngster Zeit erzielten beträchtlichen medizinischen Fortschritte in der Behandlung bleibt das Prostatakarzinom eine Erkrankung mit hohem ungedeckten medizinischen Bedarf. So ist das Prostatakarzinom (ICD C61 – bösartige Neubildungen der Prostata) mit rund 57.400 Neudiagnosen im Jahr 2014 die häufigste Krebserkrankung und mit mehr als 13.700 Todesfällen die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern in der Bundesrepublik Deutschland (1). Das Prostatakarzinom ist dabei eine Erkrankung, die üblicherweise im fortgeschrittenen Lebensalter und insbesondere bei über 60-jährigen Männern in Erscheinung tritt. Die genauen Ursachen für die Erkrankung sind nach wie vor weitgehend unbekannt. In der Literatur werden unter anderem familiäre Disposition, ethnische Zugehörigkeit, Lebensstil und genetische Faktoren als potentielle Risikoeinflüsse genannt (2).

#### ***Klassifikation und Stadieneinteilung***

Zur einheitlichen Klassifizierung von Prostatakarzinompatienten hinsichtlich Erkrankungsstadium und Prognose sind die „*Tumour Node Metastasis*“ (TNM) Klassifikation (3) (Tabelle 3-1), die „*Gleason-Klassifizierung*“ (auch „*Gleason-Score*“ genannt) (4) (

Tabelle 3-2) sowie das Klassifikationssystem der „*Union for International Cancer Control*“ (UICC) (5) (Tabelle 3-3) etabliert. Während die TNM-Stadieneinteilung Größe und Streuung des Tumors beschreibt, wird der Gleason-Score zur Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms herangezogen. Der Gleason-Score wird durch eine numerische Bewertung zweier Zellmuster und deren Addition (häufigstes Zellmuster + zweithäufigstes Zellmuster, schlechtestes Zellmuster) bestimmt. Der Grad des häufigsten Zellmusters wird dabei immer zuerst angegeben (6). Das Stadien- und Prognosesystem der UICC ist ein kombinierter Ansatz aus TNM-Klassifikation und Gleason Score, welches zusätzlich den Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Wert als in der klinischen Praxis relevanten prognostischen Marker berücksichtigt und über diese drei Ansätze das Tumorstadium aufsteigend durch römische Ziffern von I bis IV klassifiziert. Tabelle 3-1 bis Tabelle 3-3 geben einen Überblick über die jeweilige Klassifikationssystematik.

Tabelle 3-1: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms

<b>T – Primär-Tumor</b>	
T1	Tumor ist weder tastbar noch per bildgebendem Verfahren sichtbar T1a: Tumor in weniger als 5 % des Biopsie-Gewebes T1b: Tumor in mehr als 5 % des Biopsie-Gewebes T1c: Tumor wurde nach erhöhtem PSA-Wert durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert
T2	Tumor begrenzt auf Prostatakapsel (lokal begrenztes Karzinom) T2a: Tumor in weniger als 50 % eines Seitenlappens T2b: Tumor in mehr als 50 % eines Seitenlappens T2c: Tumor in beiden Seitenlappen
T3	Tumor wächst über Prostatakapsel hinaus (lokal fortgeschrittenes Karzinom) T3a: Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei T3b: Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus und in Samenblasen
T4	Tumorausbreitung in Nachbarstrukturen oder nicht verschiebbar (fixiert)
<b>N – Regionale Lymphknotenmetastasen</b>	
N0	keine Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten (Beckenlymphknoten)
N1	Metastasen in benachbarten Lymphknoten
<b>M – Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden M1a: Metastasen in nicht-benachbarten Lymphknoten M1b: Knochenmetastasen M1c: Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen
Quelle: (3)	

Tabelle 3-2: Gleason-Score Klassifikation

Gleason-Score	Bedeutung
1	Scharf begrenzter Knoten Drüsen gleichförmig Dicht gepackt und mittelgroß
2	Nicht ganz scharf begrenzter Knoten Drüsen lockerer und ungleichmäßiger
3	Unscharfer Knoten Drüsen klein und ungleichmäßig Evtl. kleine solide Bezirke
4	Tumorbereich unscharf Drüsen meist ohne Innenraum Verschmolzene Drüsen Solide Bezirke
5	Tumorbereich unscharf Keine klaren Drüsen Solide Bezirke Weitere Veränderungen
Quelle: (4)	

Tabelle 3-3: UICC Stadien- und Prognosesystem

Stadium	Tumor	Regionale Lymphknoten	Fernmetastasen	PSA, ng/ml	Gleason Score
I	T1a-c	N0	M0	<10	≤6
	T2a	N0	M0	<10	≤6
	T1-2a	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 and <20	≤6
	T2a	N0	M0	≥10 and <20	≤6
	T2b	N0	M0	<20	7
	T2b	N0	M0	<20	≤7
	T2c	N0	M0	Unbekannt	Unbekannt
IIB	T2c	N0	M0	Alle	Alle
	T1-2	N0	M0	≥20	Alle
	T1-2	N0	M0	Alle	≥8
III	T3a-b	N0	M0	Alle	Alle
IV	T4	N0	M0	Alle	Alle
	Alle	N1	M0	Alle	Alle
	Alle	Alle	M1	Alle	Alle
Quelle: (5)					

***Diagnose des lokalen / lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms***

Aufgrund etablierter Früherkennungsuntersuchungen wird ein Großteil der Patienten erstmalig in einem lokal begrenzten (T1/2) bzw. lokal fortgeschrittenen (T3/4), nicht fern-metastasierten Stadium des Prostatakarzinoms (M0) diagnostiziert, wodurch für viele dieser frühzeitig diagnostizierten Patienten die Möglichkeit einer kurativen Therapieoption in Betracht gezogen werden kann (7). Bei einer Vielzahl an Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom kann durch die kurative Behandlung eine vollständige Heilung erreicht werden.

Im Rahmen der Primärdiagnose wird bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom eine digital-rektale Untersuchung durchgeführt, wobei die transrektale Ultraschalluntersuchung als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden kann. Für die abschließende diagnostische Beurteilung wird in der Regel eine Stanzbiopsie mit zehn bis zwölf Gewebezylindern durchgeführt, die um gezielte Biopsien bestimmter auffälliger Areale (palpatorisch oder in bildgebenden Verfahren) ergänzt werden kann (8).

***Primäre kurative Therapie des lokalen / lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms***

Primäre Therapieoptionen für Patienten mit klinisch lokal begrenztem Prostatakarzinom sind die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie oder die High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie. Unterstützend kann die kurative Behandlung mittels Strahlentherapie zusätzlich eine adjuvante medikamentöse ADT beinhalten. Diese erstreckt sich – abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten – regelhaft zeitlich begrenzt über einen Zeitraum von bis zu 36 Monaten (8). In der Literatur zeigt sich eine Überlegenheit der kurativen Kombinationstherapie (lokale Strahlentherapie + adjuvante ADT) im Vergleich zu einer alleinigen Strahlentherapie und führt bei bestimmten Patientengruppen zu einem verlängerten Überleben (9).

Bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom ist die radikale Prostatektomie wie beim lokal begrenzten ebenfalls eine primäre Therapieoption, die in der Regel um weitere Maßnahmen ergänzt werden muss (z. B. Lymphadenektomie, ADT, Strahlentherapie). Des Weiteren ist die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit einer langfristigen hormonablativen Therapie von mindestens 24, besser 36 Monaten auch eine primäre Therapieoption für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Abschließend kann für bestimmte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom die HDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Bestrahlung eine Therapieoption sein. Hier gelten für eine zusätzliche ADT die gleichen Kriterien wie bei der alleinigen kombinierten Hormon-Strahlentherapie (8).

***Diagnose des ersten biochemischen Rezidivs***

Während durch kurative Therapieansätze bei der Mehrheit der Patienten eine vollständige Heilung erreicht werden kann, entwickelt innerhalb von zehn Jahren etwa ein Drittel (10, 11) dieser Patienten einen rezidivierenden Erkrankungsverlauf, der sich in den meisten Fällen zunächst durch einen alleinigen Anstieg des Tumormarkers prostataspezifisches Antigen (PSA) darstellt und als Biochemisches Rezidiv (BCR) bezeichnet wird (12-14). Unter einem BCR

wird ein diagnostischer Wiederanstieg des PSA-Werts nach einer vorangegangenen kurativen Therapie verstanden, der zuvor im günstigsten Fall auf einen nicht messbaren Wert (PSA Nadir) gefallen war (13). Dieses tritt zumeist in absehbarer Folge nach kurativer Primärtherapie auf. So wurden in einer Langzeitbeobachtung von Prostatakarzinompatienten knapp die Hälfte aller BCR innerhalb der ersten zwei und 77 % während der ersten fünf Jahre nach radikaler Prostatektomie diagnostiziert (11).

Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom unterscheidet bei der Definition des biochemischen Rezidivs nach der vorherigen kurativen Therapieoption: Nach radikaler Prostatektomie kennzeichnet ein biochemisches Rezidiv ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert von  $> 0,2$  ng/ml. Demgegenüber wird nach alleiniger Strahlentherapie ein in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Anstieg von  $> 2$  ng/ml über den postinterventionellen PSA-Nadir als biochemisches Rezidiv bewertet. (8) Aufgrund der hohen Aussagekraft eines steigenden PSA-Werts in diesem Erkrankungsstadium sind umfangreiche Folgeuntersuchungen zur Feststellung eines Fortschreitens der Erkrankung nur in ausgewählten Fällen erforderlich, da ein PSA-Anstieg dem klinischen Progress nahezu ausnahmslos vorausgeht und deutlich vor bildgebenden Verfahren positiv anschlägt (13, 15). So wird bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv und einem PSA-Wert  $< 10$  ng/ml keine Knochenszintigraphie als Methode der konventionellen Bildgebung empfohlen, um vor dem Hintergrund des in diesem Erkrankungsstadium äußerst niedrigen Risikos einer Knochenmetastase unnötige Untersuchungen zu vermeiden (8).

Eine umfangreiche Differentialdiagnostik, ggf. ergänzt um eine bioptische Sicherung, eines erstmaligen biochemischen Rezidivs sollte nur bei Patienten mit hohem Risiko für eine schnelle Erkrankungsprogression sowie bei Patienten mit der Option einer erneuten lokalen Rezidivtherapie angestrebt werden, um eine Differenzierung zwischen systemischem und lokalem Rezidiv zu ermöglichen. Zur Differentialdiagnostik sollen die PSA-Verdopplungszeit (PSADT), der Gleason-Score sowie die Länge des Zeitintervalls zwischen kurativer Primärtherapie und dem Rezidivnachweis herangezogen werden (3, 8, 14). Während eine kurze PSADT ( $< 3$  Monate) oder ein Gleason Score  $> 7$  sowie ein kurzes Zeitintervall zwischen primärer Therapie und dem BCR belastbare Marker für eine systemische Progression darstellen, ist insbesondere eine längere PSA-Verdopplungszeit mit einem lokalen Rezidiv korreliert (8).

### ***Therapieregime nach erstem biochemischen Rezidiv***

Liegen Kontraindikationen für eine weitere lokale Rezidivtherapie vor oder schlagen erneute kurative Ansätze im Sinne einer Salvagetherapie fehl, markiert der Wiederanstieg des PSA-Werts eine entscheidende Zäsur im Erkrankungsverlauf, da mit der Feststellung des ersten BCR nach oben genannten lokalen Therapieoptionen das Fortschreiten der Erkrankung in ein palliatives Erkrankungsstadium verbunden ist. Diese Patienten sind mit einer äußerst heterogenen Erkrankungssituation konfrontiert, deren Verlauf wesentlich von dem Vorhandensein von bzw. dem Risiko für Fernmetastasen bestimmt wird. Kann für nichtmetastasierte Patienten (M0) mit günstigen prognostischen Kriterien der Spontanverlauf langfristig und symptomarm sein, geht ein Progress in das metastasierte Stadium des

Prostatakarzinoms (M1) mit einer Eskalation des Erkrankungsverlaufs einher, wodurch der Verlust einer von der Erkrankung unbeeinflussten Lebensweise eintritt. Ein eskalierender Erkrankungsverlauf manifestiert sich neben einer Verschlechterung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität insbesondere durch das erstmalige Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Schmerzen (16-18).

Dieser starke Kontrast im möglichen Spontanverlauf spiegelt sich auch im angezeigten Behandlungsregime wider: Für Patienten ohne dokumentierte Fernmetastasen und mit einer günstigen Prognose für einen langfristigen Erkrankungsverlauf können auch abwartende bzw. beobachtende Behandlungsstrategien in Frage kommen. Demgegenüber ist bei metastasierten Prostatakrebspatienten aufgrund der eskalierten Erkrankungssituation eine unmittelbare erkrankungskontrollierende Interventionsbedürftigkeit gegeben, die regelhaft eine sofortige aktive medikamentöse Therapie umfasst (8).

Während sich die große Mehrheit der palliativen Prostatakrebspatienten entlang der zuvor beschriebenen Pole der Erkrankung und der damit regelhaft einhergehenden Erkrankungsverläufe charakterisieren lassen, bleiben in dieser Gegenüberstellung jedoch jene Patienten unbeachtet, die trotz der Abwesenheit von in konventionellen bildgebenden Verfahren nachweisbaren Fernmetastasen ein Risikoprofil aufweisen, das keinen langfristig eskalationsfreien Verlauf der Erkrankung erwarten lässt. Bei Patienten mit ungünstiger Risikoprognose nach BCR ist ebenfalls die Indikationsstellung für einen aktiven erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatz zu prüfen, da das primäre Therapieziel eines möglichst langfristigen Erhalts eines stabilen Gesundheitszustands akut gefährdet ist. Aufgrund der äußerst komplexen Therapieentscheidung sowie um dem Risiko einer Über- oder Unterversorgung entgegenzutreten, empfehlen europäische Leitlinien für Patienten mit erstmaligem BCR Behandlungsempfehlungen nach Diskussion in einem multidisziplinären Team zu geben (3). Die interventionsbedürftige Population kann dabei, unter gesonderter Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustands, der ggf. vorliegenden Komorbiditäten sowie der Patientenpräferenz, insbesondere durch die Geschwindigkeit und Höhe des Anstiegs des PSA-Werts identifiziert werden (8, 19). Von einer interventionsbedürftigen Patientenpopulation wird in europäischen Leitlinien insbesondere bei einer PSADT von unter 6 bis 12 Monaten oder einem Gleason Score über 7 bei gleichzeitig hoher verbleibender Lebenserwartung ( $\geq 10$  Jahre) gesprochen. Therapieziele einer aktiven Behandlung nach erstmaligem BCR sind die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die verzögerte Bildung von Fernmetastasen und damit einhergehenden Komplikationen sowie eine Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität (3).

Bei festgestellter Interventionsbedürftigkeit steht derzeit als aktive, aber nichtkurative Therapie für nichtmetastasierte hormonsensitive Patienten (M0HSPC) lediglich die Unterbindung der Testosteronproduktion zur Verfügung. Eine ADT kann dabei durch medikamentöse oder chirurgische Intervention erfolgen. Zur medikamentösen Absenkung des Testosteronspiegels werden in Leitlinien die Gabe von GnRH-Agonisten/ Antagonisten empfohlen (8). Während sowohl die chirurgische Kastration als auch die Behandlung mit GnRH-Agonisten/ Antagonisten die Testosteronproduktion im Körper unterdrücken, blockieren Antiandrogene

die Wirkung von Testosteron an den Tumorzellen selbst. Bei einer ADT für nichtmetastasierte hormonsensitive Patienten handelt es sich um einen ausschließlich erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatz.

### ***Diagnose des zweiten biochemischen Rezidivs***

Im MOHSPC Stadium sprechen initial nahezu alle Adenokarzinome der Prostata auf eine ADT an, da das Wachstum und die Überlebensfähigkeit der Prostatakrebszellen maßgeblich auf der Aktivierung des Androgenrezeptors beruht. Eine ADT kann die Testosteronproduktion nur im Hoden unterbinden, sodass diese im Körper somit weder vollständig noch dauerhaft verhindert werden kann. Aus diesem Grund wird das Wachstumspotential des Prostatakarzinoms durch die Intervention zwar reduziert, die Weiterentwicklung und damit die erneute Progression des Prostatakrebses allerdings nicht dauerhaft verhindert. Geringe Mengen an Androgenen, die z.B. in der Nebenniere oder im Tumorgewebe selbst produziert werden, reichen mittelfristig aus, um ein erneutes Tumorwachstum zu erzeugen.

Der Effekt der ADT ist daher vorhersehbar zeitlich begrenzt: Obwohl eine ADT eine weitere Ausbreitung des Tumors zunächst aufhält, folgt nach einem patientenindividuell unterschiedlich langen Zeitraum nahezu ausnahmslos ein erneuter Anstieg des PSA-Wertes und in der Folge ein erneutes Wachstum des Tumors. Der Zeitpunkt dieses zweiten biochemischen Rezidivs, trotz eines Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau (definiert als Serum Testosteronlevel < 50 ng/dl), markiert auch gleichzeitig das Fortschreiten der Erkrankung in das Erkrankungsstadium des nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (M0CRPC).

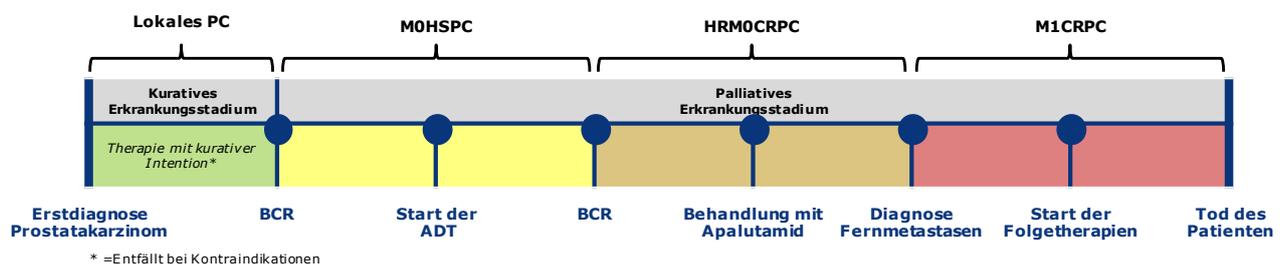
### ***Therapieregime nach zweitem biochemischen Rezidiv***

Analog zum MOHSPC Stadium liegt die klinische Bedeutung des in diesem Fall zweiten Anstiegs des PSA-Werts sowohl in der Rolle als anerkannter, hochsensitiver Indikator für ein Fortschreiten der Erkrankung als auch in der Funktion eines Prädiktors bezüglich des zu erwartenden weiteren Spontanverlaufs der Erkrankung (20). Für Patienten mit einem langsamen erneuten Anstieg des PSA-Werts kann von einem niedrigen Risiko einer zeitnahen Erkrankungseskalation zu einem metastasierten Stadium ausgegangen werden, wodurch auch nach dem zweiten BCR die Möglichkeit eines langfristigen und symptomarmen Verlaufs besteht. Demgegenüber bedeutet eine kurze PSADT von  $\leq 10$  Monaten für Patienten, dass kein langfristiger und indolenter Verlauf der Erkrankung zu erwarten ist (21-23). Bei diesen Patienten handelt es sich um Patienten mit HRM0CRPC. Obwohl bei diesen Patienten noch keine Fernmetastasen festgestellt worden sind, ist bei dieser Patientenpopulation die Indikation für eine sofortige aktive Therapie gegeben, da ein akutes Risiko eines zeitnah eskalierenden Erkrankungsverlaufs in zeitlich kurzer Folge zum zweiten BCR besteht.

### ***Hochrisikopatienten mit nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HRM0CRPC)***

Das Erkrankungsstadium HRM0CRPC beschreibt ein Patientenkollektiv, bei dem sowohl kurative Behandlungsoptionen vollständig ausgeschöpft sind als auch eine erste aktive, palliative, erkrankungskontrollierende Therapie mit entsprechender Zulassung versagt hat. Von einem zu erwartenden eskalierenden Erkrankungsverlauf muss bei HRM0CRPC Patienten, neben einer unmittelbaren Verschlechterung des Gesundheitszustands, insbesondere bei einem Übergang zu einem metastasierenden Erkrankungsstadium, der zweiten Zäsur im Erkrankungsverlauf, gesprochen werden. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass Patienten ab dem Zeitpunkt der Entwicklung von Fernmetastasen mit einer signifikant verschlechterten Prognose konfrontiert sind, da Metastasen als eine der Hauptgründe für Komplikationen, Schmerzen und Tod beim Prostatakarzinom gelten (24). Die Relevanz einer Risikostratifikation über die PSADT beim Fehlen anderer relevanter Marker, wie dem bildgebenden Nachweis von Metastasen, zeigt sich nicht zuletzt in einem höheren Mortalitätsrisiko sowie in einer deutlich reduzierten Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen bei M0CRPC Patienten mit einer kurzen PSADT (20, 21, 25). Die Bestimmung der PSADT nimmt daher eine zentrale Rolle als Risikomarker in der Versorgung von M0CRPC Patienten ein, da die Patientenpopulation mit einer kurzen PSADT, im Gegensatz zu Patienten mit langer PSADT, regelhaft nicht von einem langfristigen und indolenten Verlauf der Erkrankung ausgehen kann, sondern in einem absehbaren Zeithorizont von einem stabilen in ein eskalierendes, symptomatisches Erkrankungsstadium eintreten wird. Bei der Hochrisiko-Patientenpopulation handelt es sich demnach um eine über eine PSADT  $\leq 10$  Monaten eindeutig identifizierbare Patientenpopulation in einem palliativen Erkrankungsstadium, die nach Therapieversagen sowohl kurativer als auch erkrankungskontrollierender Behandlungsansätze aufgrund eines hohen Risikos für einen zeitnahen eskalierenden Erkrankungsverlauf eine hohe Interventionsbedürftigkeit aufweisen. Abbildung 3-1 skizziert einen abschließenden Überblick über die beschriebenen Erkrankungsstadien.

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung des Erkrankungsverlaufs



Quelle: Eigene Darstellung

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

#### ***Therapeutischer Bedarf im HRM0CRPC***

Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten palliativen, erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatzes und damit nach Progress in das HRM0CRPC Erkrankungsstadium sind die Verlängerung des Überlebens, die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität und die Unterbindung einer zeitnahen symptomatischen Progression die wesentlichen Behandlungsziele. Damit einher geht die zentrale Zielsetzung des Erhalts eines stabilen Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Ohne aktive Intervention ist die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Metastasen sowie die verbleibende Überlebenszeit für Hochrisikopatienten mit einer kurzen PSADT signifikant verkürzt und der Verlust eines stabilen Erkrankungsstadiums absehbar. HRM0CRPC Patienten haben demnach einen hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen, und gleichzeitig die Lebensqualität erhaltenden, erkrankungskontrollierenden Therapie, welche die mit einem zeitnahen eskalierenden Erkrankungsverlauf einhergehenden Beeinträchtigungen erheblich reduzieren kann, ohne dass dabei Einsatzmöglichkeiten oder der langfristige Nutzen von etablierten Therapieansätzen in späteren Therapielinien nachhaltig beeinträchtigt werden.

Bis zuletzt konnten Ärzte jedoch auf keine zugelassenen Therapieoptionen zurückgreifen, die bei HRM0CRPC nach Versagen sowohl der kurativen Behandlung als auch der konventionellen ADT das Risiko einer Eskalation der Erkrankung signifikant reduzieren sowie eine langfristige Aufrechterhaltung einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise unterstützen können. Dadurch konnte bis dato aus einer Risikostratifikation über die PSADT keine unmittelbare therapeutische Konsequenz abgeleitet werden. Das Fehlen einer zielgerichteten Therapie, deren Einsatz im HRM0CRPC Erkrankungsstadium zum Erfolg der gesamten Therapiestrategie beiträgt, limitierte demnach trotz der hohen Aussagekraft des biologischen Markers in Hinblick auf das Progressionsrisiko die klinische Relevanz einer Bestimmung der PSADT in der deutschen Versorgungsrealität.

***Deckung des medizinischen Bedarfs im HRM0CRPC durch Apalutamid***

Vielmehr fanden sich diese interventionsbedürftigen Patienten in einer Therapielücke wieder, in der sie nicht mit einer zugelassenen, erkrankungskontrollierenden Therapie versorgt werden konnten: Unter Beibehaltung des nachweislich unzureichend gewordenen Therapieregimes der ADT müssen Hochrisikopatienten die bevorstehende Metastasierung und die Verschlechterung der Erkrankung abwarten, um wieder eine wirksame Therapieoption zu erhalten. Dies resultiert in einem ungedeckten medizinischen Bedarf an einer aktiven, erkrankungskontrollierenden Intervention, welche neben einer Verlängerung des Überlebens der Patienten auch wesentlich die Gefahr einer Progression zu einem metastasierten Erkrankungsstadium mit erheblich verschlechterter Prognose reduziert und damit das absehbare Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Schmerzen sowie den Verlust einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise verzögert. Mit Apalutamid tritt nun für eine interventionsbedürftige Hochrisikopopulation an die Stelle des passiven Verharrens eine aktive Erkrankungskontrolle.

Eine Verlängerung der Zeit bis zum Progress zum metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (M1CRPC) bedeutet für die Patienten eine bedeutende Verzögerung der zweiten Zäsur – nach dem Erhalt der Diagnose unheilbares Prostatakarzinom – in ihrem Erkrankungsverlauf: Während für M0CRPC Patienten ein medianes Gesamtüberleben von rund 46 Monaten berichtet wird, kann das metastasierte Erkrankungsstadium eine mediane Überlebenszeit von weniger als 19 Monaten bedeuten (21, 25-27). Aufgrund dieser deutlich verschlechterten Prognose wird zum Zeitpunkt der ersten Bildung von Fernmetastasen der palliative Charakter der Erkrankung erstmalig deutlich. Ein Erhalt des M0CRPC Erkrankungsstadiums ist vor diesem Hintergrund ein zentrales Therapieziel, um Patienten in einem stabilen Erkrankungsstadium zu halten.

Auch hinsichtlich der Lebensqualität muss die Mehrheit der Patienten nach Eintritt in das M1CRPC Stadium mit einer zeitnahen und relevanten Verschlechterung rechnen (16-18). Obwohl seit kurzem durch die Behandlung mit potenten Therapieoptionen das Risiko einer Beeinträchtigung der Lebensqualität von metastasierten Patienten verringert bzw. der Zeitpunkt der Verschlechterung verzögert werden kann, ist dieser Prozess nicht vollständig zu stoppen: Während nichtmetastasierte Patienten häufig keine unmittelbaren Einschränkungen in der Lebensqualität erwarten müssen, ändert sich diese Prognose mit der erstmaligen Bildung von Fernmetastasen. So wird auch bei asymptomatischen oder mild symptomatischem M1CRPC Patienten unter konventioneller ADT eine mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität von weniger als 9 Monaten, unter einer Kombinationstherapie mit einem Antiandrogen der nächsten Generation von rund 13 Monaten berichtet (16, 18). Eine gesamthafte Therapiestrategie, die Patienten länger in einem stabilen Erkrankungsstadium ohne Verlust an gesundheitsbezogener Lebensqualität halten kann, deckt daher einen hohen medizinischen Bedarf.

Trotz der Progression in das sogenannte kastrationsresistente Erkrankungsstadium, welches auf ein Therapieversagen der konventionellen ADT zurückzuführen ist, stellt eine umfassende Inaktivierung des Androgenrezeptors weiterhin einen Angriffspunkt für eine erfolgreiche Therapie dar, der durch neue, potentere Substanzen genutzt wird. Als oral verabreichter, selektiver Inhibitor des Androgenrezeptors (AR) nutzt Apalutamid diesen Angriffspunkt, indem der Wirkstoff kompetitiv direkt an die Ligandenbindungsdomäne des AR bindet und dadurch die androgen-vermittelte Aktivierung des AR trotz Kastrationsresistenz weiterhin blockiert.

Durch diesen potenteren Wirkmechanismus wird es möglich, die Kastrationsresistenz in einem frühen, stabilen Erkrankungsstadium zu überwinden und weiterhin einen therapeutischen Erfolg über die Inaktivierung des Androgenrezeptors zu erzielen, wodurch das Risiko einer Erkrankungseskalation für die Patienten maßgeblich reduziert wird. Auf Grundlage vorliegender explorativer Daten kann in diesem Zusammenhang weiterhin festgehalten werden, dass die frühe Behandlung mit Apalutamid im Vergleich zur alleinigen konventionellen ADT mit keinem erhöhten Risiko für das Auftreten von Anomalien des AR als Resistenzmechanismen assoziiert ist (28). Mit Apalutamid wird demnach eine Therapielücke für eine mittels PSADT  $\leq 10$  Monaten identifizierbare Patientenpopulation mit hohem Progressionsrisiko geschlossen, die in hohem Maße von einem eskalierenden Erkrankungsverlauf in ein metastasiertes Stadium gefährdet ist und damit besonders von einer zielgerichteten, wirksamen Intervention zum Erhalt eines stabilen Erkrankungsverlaufs profitiert. Der Androgensignal-Inhibitor Apalutamid erweitert den therapeutischen Optionenraum und ermöglicht somit eine zusätzliche Wahl in der Therapiesequenz, wodurch ein wichtiger Beitrag zum Erfolg der gesamten Therapiestrategie geleistet werden kann. Apalutamid deckt damit in einer spezifischen Hochrisiko-Patientenpopulation den bis zuletzt ungedeckten medizinischen Bedarf an einer wirksamen, erkrankungskontrollierenden Behandlung, welche das langfristige Fortführen einer von der Erkrankung unbeeinflussten Lebensweise ermöglicht.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Aus diesem Grund werden Inzidenz- und Prävalenzschätzungen für das Prostatakarzinom (ICD-10 C61), die durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin zur Verfügung gestellt werden, als Ausgangspunkt für die Ableitung der Zielpopulation herangezogen und in diesem Abschnitt dargestellt. Die dezidierte Ableitung der HRM0CRPC Patientenpopulation, die auf einer aktuellen Abfrage des *UroCloud* Registers basiert (29), ist in Abschnitt 3.2.4 dargestellt.

### **Inzidenz**

Seit den frühen 1980er Jahren bis zum Jahr 2003 hat sich in Deutschland die Erkrankungsrate im Prostatakarzinom verdoppelt. Diese Entwicklung ist größtenteils auf den zunehmenden Einsatz des PSA-Tests als Früherkennungsinstrument zurückzuführen. Seit Mitte der 2000er Jahre hat sich dieser Trend umgekehrt (Tabelle 3-4). Diese Trendwende verlief in den skandinavischen Ländern nahezu parallel, ein Umstand, der auf die zunehmend kritische Bewertung des PSA-Tests als Früherkennungsmaßnahme zurückgeführt werden kann (30). Der rückläufige Trend führt vornehmlich zu Veränderungen in den Erkrankungsraten früherer Tumorstadien (T1-T2). Die Erkrankungsrate fortgeschrittener Tumore (T3-T4) ist seit Anfang des Jahrtausends weitgehend stabil.

Tabelle 3-4: Inzidenzraten in der BRD von 1999-2014 (ICD-10 C61)

<b>Jahr</b>	<b>rohe Rate</b>	<b>ESR<sup>a</sup></b>	<b>WSR<sup>b</sup></b>
1999	100,8	88,5	56,9
2000	108,1	92,2	59,5
2001	119,7	99,1	64,4
2002	142,1	114,6	75,4
2003	153,2	120,9	79,9
2004	152,5	117,2	77,7
2005	153,5	115,2	76,4
2006	163,1	119,7	79,6
2007	169,5	121,8	81,1
2008	169,6	119,4	79,5
2009	166,5	114,9	76,7
2010	170,3	115,4	77,1
2011	172,5	114,9	76,7
2012	164,9	108,3	72,3
2013	152,5	99,0	66,0
2014	144,5	92,7	61,7
jährliche Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner			
a: altersstandardisiert nach Europastandard			
b: altersstandardisiert nach Weltstandard			
Quelle: (31)			

Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Im Jahr 2014 wurden in Deutschland die meisten Neuerkrankungen mit 13.337 Fällen bei den 70-74-Jährigen diagnostiziert. Demgegenüber betrug die Inzidenz der Erkrankung bei den 65-69-Jährigen lediglich 9.384 Fälle. Die niedrigste Inzidenz mit acht Fällen ist bei den 35-39-Jährigen dokumentiert (Tabelle 3-5).

Die deutlichste Veränderung der Erkrankungsrate hat sich in den letzten Jahren in der Gruppe der 65-69-Jährigen ergeben. Wurden in dieser Gruppe im Jahr 2007 noch 17.110 Männer neu mit einem Prostatakarzinom diagnostiziert, sank diese Zahl im Jahr 2014 auf 9.384, was einem Rückgang von 45 % entspricht. (Tabelle 3-5). Damit trägt die Gruppe der 65-69-jährigen Männer entscheidend zur Trendwende der Erkrankungsrate (Gesamt) aller Prostatakarzinompatienten in Deutschland bei.

Tabelle 3-5: Anzahl Neuerkrankungen in der BRD von 1999-2014 (ICD-10 C61)

Jahr	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Gesamt
1999	7	30	266	587	3.045	6.718	7.745	8.404	6.569	3.065	3.921	40.369
2000	1	62	264	732	2.812	7.164	8.785	9.428	6.917	3.412	3.761	43.358
2001	7	44	328	874	2.841	8.452	10.173	10.159	7.689	3.868	3.678	48.130
2002	15	67	383	1.267	3.568	10.652	12.442	12.319	8.585	4.529	3.432	57.267
2003	13	70	418	1.402	4.160	10.953	14.438	12.883	9.544	4.964	2.978	61.831
2004	6	61	456	1.512	4.099	10.392	14.828	12.459	9.740	5.190	2.770	61.518
2005	9	64	483	1.639	3.977	9.534	15.221	12.857	9.982	5.171	2.996	61.937
2006	9	99	535	1.731	4.413	9.079	16.502	13.999	10.695	5.311	3.392	65.767
2007	14	111	554	1.805	4.759	8.759	17.110	15.154	10.744	5.544	3.726	68.287
2008	13	82	579	1.915	4.857	8.429	16.453	15.778	10.354	5.958	3.825	68.250
2009	11	83	629	1.850	4.787	8.211	15.336	16.231	9.860	5.882	3.937	66.820
2010	9	107	722	2.045	4.942	8.402	14.283	17.223	10.382	6.155	4.029	68.302
2011	8	104	717	2.118	4.840	8.645	12.523	17.449	10.829	6.285	4.050	67.570
2012	6	99	659	2.003	4.651	8.452	11.311	16.616	11.050	6.017	3.948	64.815
2013	6	73	631	2.063	4.488	7.844	9.901	14.871	10.815	5.439	4.040	60.174
2014	8	68	575	1.925	4.308	7.373	9.384	13.337	11.078	5.216	4.095	57.368

Quelle: (32)

### **Prävalenz**

Angaben zur Prävalenz des Prostatakarzinoms in der BRD werden für die Jahre 2004 bis 2014 durch das RKI bereitgestellt. Aus den Daten ist zu entnehmen, dass die Entwicklung der Prävalenz äquivalent zur Entwicklung der Inzidenz verläuft. Nach einem deutlichen Anstieg der 1-Jahres Prävalenz bis zum Jahr 2007, sinkt diese bis zum Jahr 2014 erneut auf 54.895 Fälle (Tabelle 3-6) und damit unter das Niveau aus 2004 (59.252 Fälle).

Tabelle 3-6: Prävalenz in der BRD von 2004-2014 (ICD-10 C61)

<b>Jahr</b>	<b>1-Jahres Prävalenz</b>	<b>5-Jahres Prävalenz</b>
<b>2004</b>	59.252	237.626
<b>2005</b>	59.506	253.876
<b>2006</b>	63.186	268.580
<b>2007</b>	65.579	277.934
<b>2008</b>	65.465	283.071
<b>2009</b>	64.061	286.777
<b>2010</b>	65.452	291.550
<b>2011</b>	64.707	292.412
<b>2012</b>	62.062	288.665
<b>2013</b>	57.610	280.840
<b>2014</b>	54.895	271.837
Quelle: (33)		

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

Die veröffentlichten Daten des ZfKD im RKI reichen aktuell bis zum Jahr 2014. Eine orientierende Literaturrecherche konnte weiterführend keine aktuelleren Quellen identifizieren, die für eine prognostische Bewertung geeignet sind. Aus diesem Grund wird der Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz von 2009 bis 2014 für die Projektion der nächsten 5 Jahre angenommen (

Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Entwicklung der Patientenzahlen in der BRD der nächsten 5 Jahre (ICD-10 C61)

Jahr	Inzidenz	1-Jahres Prävalenz	5-Jahres Prävalenz
2009	66.820	64.061	286.777
2010	68.302	65.452	291.550
2011	67.570	64.707	292.412
2012	64.815	62.062	288.665
2013	60.174	57.610	280.840
2014	57.368	54.895	271.837
<b>Mittelwert (2009-2014)</b>	<b>64.175<sup>a</sup></b>	<b>61.465<sup>b</sup></b>	<b>285.347<sup>c</sup></b>
2018	64.175	61.465	285.347
2019	64.175	61.465	285.347
2020	64.175	61.465	285.347
2021	64.175	61.465	285.347
2022	64.175	61.465	285.347
2023	64.175	61.465	285.347
a: Mittelwert der Jahresinzidenzen von 2009-2014 b: Mittelwert der Jahresprävalenzen von 2009-2014 c: Mittelwert der 5-Jahres Prävalenzen von 2009-2014 Quelle: (32, 33)			

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Apalutamid	679 - 832	592 - 725 <sup>a</sup>
a: Entspricht 87,2 % aller Patienten der Zielpopulation.		

Die ermittelten Daten der Gesamtzahl an Patienten in der Zielpopulation sowie der davon abgeleiteten Anzahl an GKV-Patienten für den Jahreszeitraum 2018 (Tabelle 3-8) wurden auf Basis der vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln) ermittelt (34, 35). Der Anteil der GKV-Population an der Gesamtbevölkerung in der BRD liegt bei 87,2 %, basierend auf 72,23 Millionen GKV-Versicherte 2017 (Stand Juni 2018) bei einer Bevölkerungszahl von 82,79 Millionen (Stand 31.03.2018). Die Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wird im folgenden Abschnitt dargestellt.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Da es sich bei den Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet, wie eine orientierende Literaturrecherche zeigte, um eine epidemiologisch noch nicht systematisch untersuchte Population handelt, formulierte Janssen-Cilag eine Datenbankabfrage an das *UroCloud*-Register (29, 36). Die *UroCloud* ist ein deutschlandweites Register, das von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. mit dem Ziel unterstützt wird, die Versorgungsrealität der häufigsten urologischen Erkrankungen abzubilden. Insgesamt berichten aktuell 40 Kliniken und über 300 niedergelassene Urologen an das Register. Die Abfrage mit Datenstand 30.06.2018 stützt sich auf 17.000 dokumentierten Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom (37). Das Register startete im Jahr 2005. Seit dem Jahr 2010 kommen jährlich ca. 1.700 neu diagnostizierte Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom hinzu (37). Das entspricht einem Anteil von ca. drei Prozent pro Jahr aller in Deutschland an einem Prostatakarzinom erkrankten Männern.

Die Datenbankabfrage differenziert drei Krankheitsstadien (

Tabelle 3-9), deren Epidemiologie im Folgenden dargestellt und diskutiert wird. Die Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Primärdiagnose des Prostatakarzinoms werden in diesem Abschnitt dargestellt, um die Qualität des *UroCloud*-Registers vor dem Hintergrund verfügbarer Datenquellen zu untersuchen (siehe Absatz: Patientencharakteristika in der *UroCloud*). (37)

Tabelle 3-9: Epidemiologie dreier Krankheitsstadien in der *UroCloud*

<b>Krankheitsstadium</b>	
<b>Primärdiagnose</b>	Prostatakarzinom: ICD-10 C61
<b>Androgendeprivation medikamentös oder chirurgisch</b>	M0ADT
<b>Zielpopulation</b>	HRM0CRPC

MOHSPC Patienten, d. h. Patienten nach dem ersten BCR, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine ADT erhalten (siehe Absatz: ADT-Patienten im Krankheitsstadium MOHSPC), werden weiterführend dargestellt, um Veränderungen im Behandlungspfad über die Zeit zu untersuchen. Die Ziel- und ADT-Population werden auf Basis von acht Jahreskohorten (2010 – 2017) des *UroCloud*-Registers abgeleitet, das ab diesem Zeitpunkt jährlich ca. 1.700 neu diagnostizierten PC Patienten rekrutiert. Ein Mediansplit in eine „frühe“ (2010 - 2013) und eine „aktuelle“ (2014 - 2017) 4-Jahres-Kohorte dient dabei als Sensitivitätsanalyse. Dieses Vorgehen wird gewählt, da vor dem Jahr 2010 die Rekrutierungsrate deutlich geringer ausfiel, was sich auch daran zeigt, dass im Zeitraum von 2005 bis 2009 insgesamt so viele Patienten rekrutiert wurden wie im Jahr 2012 allein.

Die Analysen zu Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Primärdiagnose (siehe Absatz: Patientencharakteristika in der *UroCloud*) basieren auf Querschnittsanalysen der *UroCloud*. Da die Erkrankung der Patienten in der Zielpopulation HRM0CRPC mit großer Wahrscheinlichkeit schnell metastasieren, d.h. die Patienten hoch interventionsbedürftig sind (Abschnitt 3.2.1), wird in diesem Abschnitt ein 1-Jahres Inzidenzansatz verfolgt.

#### ***Patientencharakteristika in der UroCloud zum Zeitpunkt der Primärdiagnose***

Die Patienten im *UroCloud*-Register sind zum Zeitpunkt der Primärdiagnose durchschnittlich 69,0 Jahre alt (

Tabelle 3-11). Das entspricht dem Durchschnittsalter aller 2004 in Deutschland erkrankten Patienten, welches nach Angaben des RKIs „bei ca. 69 Jahren“ liegt (38). Das Jahresmittel aus dem Jahr 2013 zeigt, dass die Diagnose mittlerweile zwei Jahre später, d.h. mit 70,9 Jahren, gestellt wird (30).

Tabelle 3-10 stellt die Altersverteilung der Patienten der *UroCloud* (1999-2014) der Altersverteilung der in Deutschland zwischen 1999-2014 erkrankten Patienten aus Tabelle 3-5 gegenüber. In den drei häufigsten Alterskategorien (65-69; 70-74; 75-79) liegt die *UroCloud* sehr nahe (+/- 1 %) an der Altersverteilung der in Deutschland an Prostatakarzinom erkrankten Patienten (Tabelle 3-10). In der *UroCloud* sind vergleichsweise jüngere Patienten über- und ältere unterrepräsentiert, was besonders in der Kategorie der 85+ deutlich wird (Tabelle 3-10). Da diese beiden Randbereiche allerdings deutlich weniger Patienten repräsentieren, kann die Altersverteilung der im *UroCloud*-Register dargestellten Patienten als gut vergleichbar zu den in Deutschland an Prostatakarzinom erkrankten Patienten angesehen werden.

Tabelle 3-10: Altersverteilung Neuerkrankungen in der BRD vers. *UroCloud*

Jahr	BRD (RKI) 1999-2014		<i>UroCloud</i> 1980-2018		Differenz (%)
	N	% <sup>a</sup>	N	% <sup>a</sup>	
<b>35-39</b>	9	0,01	2	0,01	0,00
<b>40-44</b>	77	0,13	2	0,14	+0,01
<b>45-49</b>	512	0,84	24	1,25	+0,41
<b>50-54</b>	1592	2,59	211	3,68	+1,09
<b>55-59</b>	4159	6,91	622	9,86	+2,95
<b>60-64</b>	8691	14,67	1666	16,68	+2,01
<b>65-69</b>	12902	21,33	2818	21,52	+0,19
<b>70-74</b>	13698	22,66	3636	23,84	+1,18
<b>75-79</b>	9677	13,16	4028	15,11	-1,02
<b>80-84</b>	5125	8,48	2553	5,78	-2,70
<b>85+</b>	3661	6,26	977	2,11	-4,15

a: Prozentangaben zur Basis von Patienten mit Altersangaben  
Quelle: (37)

Neben dem Alter sind klinische Parameter zentral für die Qualität der Datenbankabfrage des *UroCloud*-Registers. In Deutschland sind klinische Daten aus dem Krebsregister des Regierungsbezirks Münster (39) und dem Tumorregisters München (40) veröffentlicht, die genutzt werden können, um eine Qualitätsprüfung durchzuführen. Die Daten, die auf Grundlage der beiden Veröffentlichungen abgeleitet werden konnten, sind in

Tabelle 3-11 dargestellt und den Daten der *UroCloud* gegenübergestellt.

Die drei Register unterscheiden sich in Patientenzahl und dem abgebildeten Erfassungszeitraum (

Tabelle 3-11), zwei Kenngrößen, die möglicherweise auch einen Einfluss auf die dargestellten klinischen Parameter haben. Aus diesem Grund sollten Unterschiede, aber auch Übereinstimmungen einzelner Parameter, nicht überinterpretiert werden. Aus der Veröffentlichung des Tumorregisters München lassen sich weder die Verteilung des Gleason-Scores noch das mittlere Alter der Patienten ableiten. Damit steht der *UroCloud* in diesen beiden Parametern lediglich das Tumorregister Münster zum Abgleich zur Verfügung, auch wenn das Alter der Patienten, wie

Tabelle 3-11 zeigt, nicht nur in guter Übereinstimmung mit dieser basalen Kenngröße in der *UroCloud*, sondern auch mit dem RKI ist (s. o.).

Tabelle 3-11: Patientencharakteristika der drei Register im Vergleich

	<i>UroCloud</i>	<b>Tumorregister München</b>	<b>Tumorregister Münster</b>
<b>Patienten (N)</b>	17.382	49.513	5.374
<b>Erfassungszeit</b>	1980-2018	1998-2015	2002-2004
<b>Alter (MW/ME)</b>	68,4/69,0	-/-	69,7/70,0
<b>T1/2 (%)</b>	83,5	71,1	69,6
<b>T3 (%)</b>	14,6	25,3	26,3
<b>T4 (%)</b>	1,9	3,6	4,1
<b>N0 (%)</b>	88,7	89,6	-
<b>N1 (%)</b>	11,3	10,4	5,9 <sup>a</sup>
<b>M0 (%)</b>	90,5	-	-
<b>M1 (%)</b>	9,5	7,4 <sup>a</sup>	9,1 <sup>a</sup>
<b>Gleason 1-4 (%)</b>	1,0	-	15,8
<b>Gleason 5-6 (%)</b>	34,3	-	59,5
<b>Gleason 7-10 (%)</b>	64,7	-	24,7
<p>Sämtliche Angaben zu TNM (bis auf <sup>a</sup>) und Gleason-Score sind Hochrechnungen auf Basis der kodierten Daten, die davon ausgehen, dass die Verteilung der kodierten Tumorcharakteristika auf die nicht kodierten übertragbar ist, wie beispielsweise Tx und Nx.</p> <p>a: Diese Angaben zu N1 und M1 sind wahrscheinlich Unter- und dementsprechend N0 und M0 Überschätzungen. Das liegt daran, dass die Angaben zu N1 und M1 in den beiden Publikationen ohne ihr Komplement (N0 und M0) und ohne Angaben zu ihrer „Unbestimmtheit“ (Nx und Mx) dargestellt sind.</p> <p>Quelle: (37, 39, 40)</p>			

In der *UroCloud* sind kleinere Tumore (T1/2) um ca. 10 % über- und größere Tumore der Stadien T3 und T3 entsprechend unterrepräsentiert (

Tabelle 3-11). Da die Daten beider Register in der gleichen Größenordnung liegen, dürfte dieser Unterschied kennzeichnend für die *UroCloud* sein.

Der Nodalstatus (N0 bzw. N1) ist in guter Übereinstimmung mit dem Tumorregister München (

Tabelle 3-11). Die dargestellten Daten für das Tumorregister Münster stellt für N1 eine Unterschätzung unbekannter Größe dar. Das liegt daran, dass in der Publikation des Tumorregisters Münster der Nodalstatus N1 lediglich als 5,9 % der *dokumentierten Fälle* beschrieben ist (39). Abhängig vom Anteil nicht- bzw. mit NX kodierter Patienten, wird so der N1 Status im Tumorregister Münster unterschätzt. Da zum N0 Status keinerlei Angabe in der Publikation gemacht wird, kann aus der Angabe dokumentierter N1 Fälle der Anteil N0 in diesem Register nicht abgeleitet werden.

Die Größenordnung primär metastasierter Patienten (M1) in den drei Registern erscheint vergleichbar (

Tabelle 3-11). Allerdings sind die Angaben der Tumorregister Münster und München, die ausschließlich zu den dokumentierten Fällen von M1 vorliegen, schwer zu interpretieren, da der Anteil nicht- bzw. mit NX kodierter Patienten unbekannt ist. Da die vorliegenden Angaben damit aber Unterschätzungen darstellen, stehen die vorliegenden Daten nicht grundsätzlich in Widerspruch zu den Daten der *UroCloud*.

Die Patienten in der *UroCloud* haben im Vergleich zu den Patienten im Tumorregister Münster deutlich schlechter differenzierte Tumore (Gleason 7-10);

Tabelle 3-11). Aus der Publikation des Tumorregister Münchens kann die Verteilung dieses zentralen Markers zur Risikoklassifikation im Prostatakarzinom nicht abgeleitet werden (40). Damit steht der *UroCloud* lediglich ein Registerdatensatz zum Abgleich gegenüber. Die Größe des Unterschieds zwischen den Daten des Tumorregisters Münster und dem *UroCloud*-Register weist darauf hin, dass in der *UroCloud* Patienten mit schlechter differenzierten Tumoren, d. h. mit einer schlechteren Prognose, überrepräsentiert sind.

Zusammenfassend ergibt sich, dass die Patientencharakteristika der Patienten im *UroCloud*-Register in guter Übereinstimmung mit den Patientencharakteristika der Patienten in den beiden zu Vergleichszwecken herangezogenen Tumorregistern aus Münster und München sind. Die Tumore der Patienten in der *UroCloud* sind im Vergleich durchschnittlich kleiner, aber schlechter differenziert. Ob sich diese beiden gegenläufigen Prognosefaktoren tatsächlich vollständig nivellieren und welchen Effekt das auf den Verlauf der Erkrankung nimmt, kann aufgrund der Komplexität der tumorbiologischen Zusammenhänge nicht abschließend geklärt werden. Aufgrund der in der Gesamtschau festzustellenden hohen Übereinstimmung in wesentlichen, als Qualitätsmerkmale herangezogenen, Patientencharakteristika wird hier angenommen, dass die Daten des *UroCloud*-Registers eine solide Datenbasis darstellen, auf deren Grundlage die Zielpopulation im HRM0CRPC zuverlässig abgeleitet werden kann.

#### ***ADT-Patienten im Krankheitsstadium M0HSPC***

Nach dem ersten biochemischen Rezidiv (Abschnitt 3.2.1) erhält ein Teil der M0HSPC Patienten eine medikamentöse oder chirurgische ADT. Nur Patienten in diesem Stadium können, nach einem zweiten biochemischen Rezidiv, in das Stadium der Zielpopulation HRM0CRPC übergehen. In diesem Abschnitt wird dargestellt, wie sich die Population der Patienten, die eine ADT erhalten, in den letzten Jahren entwickelt hat.

Der Anteil Patienten, die eine ADT erhalten, liegt im Verhältnis zu den Patienten mit Prostatakarzinom (1-Jahresinzidenzen) seit dem Jahr 2010 bei ca. 10 % (Tabelle 3-12). In den Jahren 2010 - 2013 lag das Mittel bei 11,18 % und in den Jahren 2014 – 2017 bei 8,94 %. Ob sich diese Veränderung auch auf die Inzidenz der HRM0CRPC Population auswirkt, wird im folgenden Abschnitt (siehe Absatz: Die Zielpopulation: HRM0CRPC) untersucht. Möglicherweise ist der Rückgang im Einsatz von ADT darauf zurückzuführen, dass behandelnde Ärzte im Verlauf der letzten Jahre bei nicht eindeutiger Entscheidungslage häufiger auf abwartende bzw. beobachtende Behandlungsstrategien zurückgreifen (Abschnitt 3.2.1).

Tabelle 3-12: ADT im Verhältnis inzidenter Prostatakarzinompatienten in der *UroCloud*

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz ADT</b>	<b>Inzidenz Prostatakarzinom</b>	<b>ADT (%)</b>
<b>2010</b>	152	1463	10,39
<b>2011</b>	184	1636	11,25
<b>2012</b>	233	2013	11,57
<b>2013</b>	193	1679	11,49

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz ADT</b>	<b>Inzidenz Prostatakarzinom</b>	<b>ADT (%)</b>
<b>2014</b>	157	1665	9,43
<b>2015</b>	152	1612	9,43
<b>2016</b>	148	1771	8,36
<b>2017</b>	147	1720	8,55
Quelle: (37)			

***Die Zielpopulation: HRM0CRPC***

Die Zielpopulation, HRM0CRPC, sind nicht metastasierte (M0) Patienten, die unter ADT ein zweites biochemisches Rezidiv entwickeln (CRPC) und deren PSA-Verdoppelungszeit bei  $\leq 10$  Monaten liegt (Abschnitt 3.2.1). Aus der Datenbankabfrage der *UroCloud* lässt sich die Inzidenz dieser Patienten im Verhältnis zur Inzidenz der Patienten darstellen, die pro Jahr in der *UroCloud* neu hinzukommen, d.h. primär an einem Prostatakarzinom erkranken.

Tabelle 3-13 zeigt, wie sich die Inzidenzen dieser Patienten in der *UroCloud* in den letzten Jahren entwickelt hat.

Tabelle 3-13: HRM0CRPC Patienten im Verhältnis inzidenter Prostatakarzinompatienten in der *UroCloud*

<b>Jahr</b>	<b>Inzidenz HRM0CRPC</b>	<b>Inzidenz Prostatakarzinom</b>	<b>HRM0CRPC (%)</b>
<b>2010</b>	17	1463	1,16
<b>2011</b>	20	1636	1,22
<b>2012</b>	18	2013	0,89
<b>2013</b>	28	1679	1,67
<b>2014</b>	17	1665	1,02
<b>2015</b>	13	1612	0,81
<b>2016</b>	22	1771	1,24
<b>2017</b>	20	1720	1,16
<b>Mittelwert<sup>a</sup> 2010-2017</b>	19,38	1695	1,15
<b>Mittelwert<sup>a</sup> 2010-2013</b>	20,75	1698	1,24
<b>Mittelwert<sup>a</sup> 2014-2017</b>	18,00	1692	1,06
a: Mittelwert auf Basis der Angaben in den Spalten errechnet. Quelle: (37)			

Im Zeitraum von 2010 bis 2017 sind pro Jahr durchschnittlich 1.695 Patienten zu Beginn einer Prostataerkrankung in der *UroCloud* registriert worden. Davon sind durchschnittlich 19 Patienten pro Jahr an einem HRM0CRPC erkrankt (

Tabelle 3-13). In diesem Zeitraum sind dementsprechend im Mittel 1,15 % der erfassten Prostatakarzinompatienten an einem HRM0CRPC erkrankt (

Tabelle 3-13). Da die Anzahl inzidenter Patienten in der *UroCloud* in den beiden 4-Jahres-Kohorten äußerst stabil ist, wie die Mittelwerte von 1.698 (2010 - 2013) und 1.692 (2014 - 2017) Patienten zeigen (

Tabelle 3-13), wird die mögliche Unsicherheit des hier verwendeten Ansatzes über den prozentualen Anteil der HRM0CRPC Patienten im Verhältnis der primär an einem Prostatakarzinom erkrankten Patienten dargestellt.

Für die Jahre 2010 bis 2013 liegt der Anteil HRM0CRPC Patienten bei 1,24 % und für die Jahre 2014 bis 2017 bei 1,06 % aller Patienten in der *UroCloud* (

Tabelle 3-13). Anhand der Jahresinzidenz von 64.175 Prostatakarzinompatienten auf die BRD hochgerechnet (

Tabelle 3-7), ergibt das eine Spannweite von 679 (1,06 % von 64.175) bis 794 (1,24 % von 64.175) HRM0CRPC Patienten im Jahr 2018. Auf die GKV-Population übertragen, d.h. auf 87,2 % der Bevölkerung der BRD übertragen, entspricht das einer Spannweite von 592 bis 692 Patienten.

Bei der Interpretation dieser Spannweite, insbesondere bei der zuvor genannten Obergrenze von 692 Patienten in der GKV-Population, ist zu beachten, dass vor dem Jahr 2010 deutlich weniger Patienten in der *UroCloud* rekrutiert wurden als in dem hier zur Ableitung der Zielpopulation dargestellten 8-Jahres Zeitraum. So sind 2012, im Jahr mit der stärksten Rekrutierung (

Tabelle 3-13), beinahe so viele Patienten mit einem Prostatakarzinom rekrutiert worden wie in den fünf Jahren von 2005 bis 2009 zusammen. Da die Progression der Erkrankung von der Diagnose (siehe Absatz: Patientencharakteristika in der *UroCloud*) bis zum HRM0CRPC (siehe Absatz: ADT Patienten im Krankheitsstadium M0HSPC) im Median innerhalb von 4 Jahren erfolgt, das 90 %-Perzentil aber erst nach 8-10 Jahren erreicht ist (37), ist davon auszugehen, dass aufgrund der schwächeren Rekrutierung in der Aufbauphase des *UroCloud*-Registers der Anteil langsamer Krankheitsverläufe in der *UroCloud* unterschätzt wird. Dazu kommt, dass die geburtenstarken Jahrgänge der 1960er Jahre zusehends in das Alter kommen, in dem Prostatakrebs am häufigsten auftritt (60-79 Jahre; Tabelle 3-5) und damit absolut mehr Männer unter Risiko stehen, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Damit ist davon auszugehen, dass die im vorangegangenen Absatz errechnete Spannweite das untere Ende der Zielpopulation aufzeigt.

Um näherungsweise die obere Grenze der Zielpopulation zu ermitteln, wird hier angenommen, dass pro Jahr ein Patient mehr an einem HRM0CRPC erkrankt, und damit z.B. für das Jahr 2010 nicht 17, sondern 18 Patienten und für das Jahr 2011 nicht 20, sondern 21 inzidente HRM0CRPC Patienten (

Tabelle 3-13). Legt man diese Inzidenzen zugrunde, liegt der Anteil an HRM0CRPC Patienten für die Jahre 2010 bis 2013 bei 1,30 % und für die Jahre 2014 bis 2017 bei 1,12 % aller Prostatakarzinompatienten in der *UroCloud*. Auf Basis der Jahresinzidenz von 64.175 Patienten (

Tabelle 3-7), ergibt eine Hochrechnung auf die Population der BRD unter diesem „Plus 1“ Szenario, eine Spannweite von 717 (1,12 % von 64.175) bis 832 (1,30 % von 64.175) HRM0CRPC Patienten im Jahr 2018. Auf die GKV-Population, d.h. auf 87,2 % der Bevölkerung der BRD, übertragen, entspricht das einer Spannweite von 625 bis 725.

Zusammenfassend (Tabelle 3-8) ergibt sich auf Grundlage der beiden Näherungen auf Basis der *UroCloud* Daten eine Zielpopulation von minimal 592 Patienten und maximal 725 Patienten, unter der Annahme, dass innerhalb der letzten 8 Jahre die Jahresinzidenz langsam voranschreitender HRM0CRPC Erkrankungsverläufe um einen Patienten unterschätzt wird.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: 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
Apalutamid	Behandlung von erwachsenen Männern mit Hochrisiko nichtmetastasiertem, kastrationsresistenten Prostatakarzinom in Kombination mit konventioneller Androgendeprivationstherapie (ADT)	Beträchtlicher Zusatznutzen	659 (592-725)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 Apalutamid wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet. Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen innerhalb des Anwendungsgebiets liegt für die gesamte Patientengruppe 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 bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei

*der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Die Schätzung der Inzidenz und Prävalenz (Abschnitt 3.2.3) basiert auf einer Veröffentlichung des RKI (30) sowie auf den Daten von Online-Datenbankabfragen beim ZfKD (31-33). Um die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zu bestimmen (Abschnitt 3.2.4), wurde am 02.11.2018 eine orientierende Literaturrecherche mit den Suchbegriffen für „prostatic neoplasms“ und „castration resistant“ und „non metastatic“ und den jeweiligen Synonymen mit Datenbank-adaptierten Suchstrategien in MEDLINE und Embase durchgeführt. Zudem wurden Fachbücher und Leitlinien konsultiert, um Quellen zu identifizieren, die für die Bestimmung der Zielpopulation relevant sein könnten. Da auf Basis beider Suchstrategien keine für den deutschen Versorgungskontext zur Abschätzung der Zielpopulation relevanten Quellen identifizieren konnten, beauftragte Janssen-Cilag die Firma DOCXCELLENCE mit einer Datenbankabfrage des *UroCloud*-Register (29, 36) auf deren Grundlage die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation abgeleitet wurde (37).

Um den Anteil GKV-Patienten für das Jahr 2018 zu bestimmen, wurde auf die vom Statistischen Bundesamt veröffentlichten Bevölkerungsfortschreibung sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln) zurückgegriffen (34, 35).

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

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Robert-Koch Institut (RKI). *Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenz, Mortalität. Fallzahlen in Deutschland. Datenbankabfrage 2018 [09.11.2018]. [www.krebsdaten.de](http://www.krebsdaten.de).*

2. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. *Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features*. J Urol. 1993;150(3):797-802.
3. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer*. Eur Urol. 2016;71(4):630-42.
4. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol. 2005;29(9):1228-42.
5. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *Prostate*. In: O'Sullivan B, Brierly JD, D'Cruz AK, Fey MF, Pollock R, Vermorken JB, et al., editors. UICC Manual of Clinical Oncology. 9th ed: John Wiley & Son; 2015. p. 191-4.
6. Helpap B, Egevad L. *The significance of modified Gleason grading of prostatic carcinoma in biopsy and radical prostatectomy specimens*. Virchows Arch. 2006;449(6):622-7.
7. Deutsche Krebsgesellschaft. *Kennzahlenauswertung 2018. Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren. Auditjahr 2017 / Kennzahlenjahr 2016 2018* [31.08.2018]. [https://onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/07/pz\\_jahresbericht-2018-A1\\_180727.pdf](https://onkozert.de/wordpress/wp-content/uploads/2018/07/pz_jahresbericht-2018-A1_180727.pdf).
8. Leitlinienprogramm Onkologie. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL 2018* [6.09.2018]. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
9. Swanson GP, Thompson IM, Basler J. *Treatment options in lymph node-positive prostate cancer*. Cancer. 2006;106(12):2531-9.
10. US Food and Drug Administration (FDA). *Issues Concerning Development of Products for Treatment of Non-Metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer (NM-CRPC). FDA Presentation ODAC Meeting, September 14, 2011*. 2011. [www.fda.gov](http://www.fda.gov).
11. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. *Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years*. J Urol. 2000;164(1):101-5.
12. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ, Jr., Lilja H, et al. *Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition*. J Clin Oncol. 2006;24(24):3973-8.
13. Rauchenwald M, Sedlmayer F, Leitha T, Zielinski C, Hörtl W. *Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom*. Journal für Urologie und Urogynäkologie. 2010;17(Sonderheft 2):6-11.
14. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. *Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy*. Jama. 2005;294(4):433-9.
15. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. *The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy*. J Urol. 1989;141(4):873-9.
16. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. *Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy*. New England Journal of Medicine. 2013;368(2):138-48.
17. Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. *Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. Qual Life Res. 2007;16(4):571-5.

18. Heidenreich A, Chowdhury S, Klotz L, Siemens DR, Villers A, Ivanescu C, et al. *Impact of Enzalutamide Compared with Bicalutamide on Quality of Life in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Additional Analyses from the TERRAIN Randomised Clinical Trial*. Eur Urol. 2017;71(4):534-42.
19. Nguyen-Nielsen M, Liede A, Maegbaek ML, Borre M, Harving N, Hernandez RK, et al. *Survival and PSA-markers for mortality and metastasis in nonmetastatic prostate cancer treated with androgen deprivation therapy*. Cancer Epidemiol. 2015;39(4):623-32.
20. Traboulsi SL, Saad F. *Management of nonmetastatic castration-resistant prostate cancer*. Curr Opin Support Palliat Care. 2018;12(3):366-71.
21. Aly M, Hashim M, Heeg B, Liwing J, Leval A, Mehra M, et al. *Time-to-event Outcomes in Men with Nonmetastatic Castrate-resistant Prostate Cancer-A Systematic Literature Review and Pooling of Individual Participant Data*. Eur Urol Focus. 2018.
22. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines - Prostate Cancer. Version 4.2018 - August 15, 2018* 2018 [6.09.2018]. <https://www.nccn.org>.
23. Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, et al. *Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naive, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion*. J Clin Oncol. 2017;35(17):1952-64.
24. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. *Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer*. New England Journal of Medicine. 2018;08:08.
25. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB. *Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer*. Cancer. 2011;117(10):2077-85.
26. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, et al. *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer*. N Engl J Med. 2004;351(15):1513-20.
27. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. *Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer*. N Engl J Med. 2004;351(15):1502-12.
28. Smith MR, Thomas S, Chowdhury S, Olmos D, Li J, Mainwaring PN, et al. *Abstract 2605: Androgen receptor (AR) anomalies and efficacy of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the phase 3 SPARTAN study*. Cancer Res. 2018;78(13 Supplement):2605-.
29. Berges R, Ebert T, Schafhauser W, Schultze-Seemann W, Braun M, Herden J, et al. *Versorgungsabbild zum Prostatakarzinom in DVPZ-Prostatazentren in Deutschland*. Der Urologe. 2015;54(11):1546-54.
30. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A, et al. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*: Robert Koch-Institut; 2016 [6.09.2018]. <https://edoc.rki.de/handle/176904/3264>.
31. Robert Koch-Institut (RKI). *Zentrum für Krebsregisterdaten. Diagnose: Prostata (C61): Inzidenz, Rohe Rate, Altersstandardisierte Rate. Datenbankabfrage 2018* [30.11.2018]. [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).
32. Robert Koch-Institut (RKI). *Zentrum für Krebsregisterdaten. Diagnose: Prostata (C61): Inzidenz: Fallzahlen nach Altersgruppen. Datenbankabfrage 2018* [30.11.2018]. [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).

33. Robert Koch-Institut (RKI). *Zentrum für Krebsregisterdaten. 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz. Datenbankabfrage 2018* [30.11.2018]. [www.krebsdaten.de/abfrage](http://www.krebsdaten.de/abfrage).
34. Statistisches Bundesamt (Destatis). *Bevölkerung 2017 auf Grundlage des Zensus 2011 2018* [5.09.2018]. [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html).
35. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2018 2018* [5.09.2018]. [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2018Bund\\_Juni-2018.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf).
36. UroCloud. *UroCloud - Informationen 2018* [6.11.2018]. <https://www.urocloud.de>.
37. DOCXCELLENCE. *Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom. Datenbestand: 30.06.2018. 2018.*
38. Robert-Koch Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. *Krebs in Deutschland 2003 – 2004. Häufigkeiten und Trends 2008* [6.11.2018]. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/vergangene\\_ausgaben/downloads/krebs\\_in\\_deutschland\\_6.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_6.pdf).
39. Kraywinkel K, Lehnert M, Semjonow A, Hense HW. *Aktuelle Daten zur Epidemiologie des Prostatakarzinoms. Der Urologe. 2008;47(7):853-9.*
40. Tumorregister München. *Überleben ICD-10 C61: Prostatakarzinom [aktualisiert 22.08.2018] 2018* [6.11.2018]. [https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC61\\_G-ICD-10-C61-Prostatakarzinom-Survival.pdf](https://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC61_G-ICD-10-C61-Prostatakarzinom-Survival.pdf).

### 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 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-22 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Apalutamid		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiectomie)</b>				
Goserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2	1
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1 x monatlich	12	1
Chirurgische subkapsuläre Orchiectomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	3,9
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiectomie)</b>				
Goserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4	1
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2	1
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1 x monatlich	12	1
Chirurgische subkapsuläre Orchiectomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	3,9
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
Quelle: (1-7)				

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

Die in Tabelle 3-15 aufgeführten Angaben zu Behandlungsmodi und Behandlungstagen der zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe.

***Zu bewertendes Arzneimittel:***

**Apalutamid** (Erleada<sup>®</sup>) wird täglich in einer Einzeldosis von 240 mg (4 Filmtabletten á 60 mg) verabreicht. Die Therapie mit Apalutamid erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Apalutamid erfordern. Wird eine Therapiedauer von einem Jahr zugrunde gelegt, ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten soll während der Behandlung mit Apalutamid bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden (1). Als GnRH-Agonisten kommen die Wirkstoffe Goserelin, Buserelin, Leuprorelin und Triptorelin in Betracht. Als GnRH-Antagonist kommt der Wirkstoff Degarelix in Frage (8).

**Goserelin** (Zoladex<sup>®</sup>) wird entweder als 1-Monats-Implantat oder als 3-Monats-Depot-Implantat in Form von Fertigspritzen verabreicht (4). Ausgehend von der wirtschaftlichen Packungsgröße des 3-Monats-Depot-Implantats werden bei einer Gabe von Goserelin alle drei Monate vier Behandlungen pro Patient pro Jahr berechnet. Die Wirkstoffmenge des wirtschaftlichen 3-Monats-Implantats beträgt dabei 10,8 mg.

**Buserelin** (Profact<sup>®</sup>) wird entweder täglich als Nasal-Lösung (9) durch Einsprühen in die Nase verabreicht oder als Implantat mit 2- oder 3-Monatsintervallen angewendet (2). Die Verwendung der wirtschaftlichen Packungsgröße des 3-Monats-Implantats führt zur Berechnung von vier Behandlungen pro Patient pro Jahr. Ein 3-Monats-Implantat enthält dabei 9,45 mg des Wirkstoffs.

**Leuprorelin** wird entweder als 1-Monats- (Eligard<sup>®</sup> 7,5 mg, Enatone<sup>®</sup> 3,75 mg, Leupro Sandoz<sup>®</sup> 3,6 mg, Leuprone Hexal<sup>®</sup> 3,6 mg, Lutrate<sup>®</sup> Depot 3,75 mg), 3-Monats-(Eligard<sup>®</sup> 22,5 mg, Trenantone<sup>®</sup> 11,25 mg, Leupro Sandoz<sup>®</sup> 5 mg, Leuprone Hexal<sup>®</sup> 5 mg, Lutrate<sup>®</sup> Depot 22,5 mg) oder 6-Monats-Depotpräparat (Eligard<sup>®</sup> 45 mg, Sixantone<sup>®</sup> 30 mg) verabreicht, wobei sowohl Retardformulierungen als auch In-Situ-Implantate zur Anwendung kommen. Die Wirkstoffmenge variiert dabei in Abhängigkeit von der Depotformulierung erheblich. Zur Berechnung wurde aus Wirtschaftlichkeitsgründen die Retardformulierung für die dreimonatliche Verwendung mit einer Wirkstoffmenge von 5 mg herangezogen (3). Damit ergeben sich 4 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

**Triptorelin** wird entweder als vierwöchentliche Therapie (Decapeptyl® 3,75 mg, Pamorelin® 3,75 mg), als 3-Monatstherapie (Pamorelin® 11,25 mg) oder als 6-Monatstherapie (Pamorelin® 22,5 mg) angewendet. Basierend auf der wirtschaftlichen Packungsgröße der sechsmonatlichen Therapie berechnen sich zwei Behandlungen pro Patient pro Jahr. Die Wirkstoffmenge der 6-Monats-Injektion beträgt dabei 22,5 mg (5).

**Degarelix** (Firmagon® 80 mg) wird in der Erhaltungstherapie einmal pro Monat subkutan mit einer Wirkstoffmenge von 80 mg verabreicht. Damit ergeben sich 12 Behandlungen pro Patient pro Jahr. (6)

**Subkapsuläre Orchiektomie:** Eine Alternative zur medikamentösen Kastration besteht im Hormonentzug durch chirurgische Kastration. Die operative ADT erfolgt dabei durch Entfernung der Hoden. Als subkapsuläre Orchiektomie wird dabei das überwiegend eingesetzte operative Verfahren bezeichnet, bei dem das hormonproduzierende Keimgewebe entfernt wird und Nebenhoden und Hodenhüllen erhalten bleiben. Die stationär erbrachte Leistung wird dabei mit dem OPS-Code 5-622.x kodiert (10). Seit Änderung der DRG-Logik M04 im Jahre 2018 wird die subkapsuläre Orchiektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom über die Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems durch die Klinik abgerechnet (11). Die mittlere Verweildauer beträgt für diese Grundpauschale 3,9 Tage.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie gilt das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

**Konventionelle Androgendeprivation:** Unter konventioneller ADT ist die Androgenentzugstherapie durch operative (subkapsuläre Orchiektomie) oder medikamentöse Kastration zu verstehen. Die medikamentöse ADT kann durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten erzielt werden. Als GnRH-Antagonist kommt der Wirkstoff Degarelix in Frage. Als GnRH-Agonisten stehen die Wirkstoffe Goserelin, Buserelin, Leuprorelin und Triptorelin zur Verfügung. Die Gabe dieser Wirkstoffe erfolgt wie als Begleittherapie zu Apalutamid beschrieben.

Die Wirkstoffe der medikamentösen ADT (GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonist) und das Verfahren der subkapsulären Orchiektomie zur chirurgischen Kastration wurden bereits oben erläutert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Apalutamid		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>			
Goserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1x monatlich	12
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	3,9
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>			
Goserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Buserelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Leuprorelin		Kontinuierlich Gabe alle 3 Monate	4
Triptorelin		Kontinuierlich Gabe alle 6 Monate	2
Degarelix		Kontinuierlich Gabe 1x monatlich	12
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	3,9
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Quelle: (1-7)			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Apalutamid		365	240 mg	87,60 g
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>				
Goserelin		4	10,8 mg	43,2 mg
Buserelin		4	9,45 mg	37,8 mg
Leuprorelin		4	5 mg	20 mg
Triptorelin		2	22,5 mg	45 mg
Degarelix		12	80 mg	960 mg
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		3,9	-	Einmaliger stationärer Eingriff
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>				
Goserelin		4	10,8 mg	43,2 mg
Buserelin		4	9,45 mg	37,8 mg
Leuprorelin		4	5 mg	20 mg
Triptorelin		2	22,5 mg	45 mg
Degarelix		12	80 mg	960 mg

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)</b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		3,9	-	Einmaliger stationärer Eingriff

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Apalutamid wurde die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 240 mg täglich zur Verbrauchsberechnung herangezogen (1).

Für die Wirkstoffe der GnRH-Agonisten und des GnRH-Antagonisten wurde angegeben, welche Darreichungsform und Wirkstärke unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten für die Behandlung in Frage kommt. Der Jahresdurchschnittsverbrauch der Wirkstoffe pro Patient wurde anhand der Fachinformation der wirtschaftlichsten Packung errechnet, indem die Anzahl der jährlichen Behandlungen mit der jeweils verabreichten Dosierung multipliziert wurde. Zur Kostenberechnung wurde nachfolgend die wirtschaftlichste Packung herangezogen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Apalutamid Erleada® 60 mg, Filmtabletten, 112 St., Janssen-Cilag GmbH	4.143,81	3.908,66 (1,77 <sup>a</sup> ; 233,38 <sup>c</sup> )
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>		
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1.013,23	955,97 (1,77 <sup>a</sup> ; 55,49 <sup>c</sup> )
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	1.027,81	969,74 (1,77 <sup>a</sup> ; 56,30 <sup>c</sup> )
Leuprorelin Leuprone® 5 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Hexal AG	730,47	694,56 (1,77 <sup>a</sup> ; 34,14 <sup>d</sup> )
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH	944,11	890,68 (1,77 <sup>a</sup> ; 51,66 <sup>c</sup> )
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	555,41	523,50 (1,77 <sup>a</sup> ; 30,14 <sup>c</sup> )
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.605,23
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>		
Goserelin Zoladex® 10,8 mg 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1.013,23	955,97 (1,77 <sup>a</sup> ; 55,49 <sup>c</sup> )
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg,	1.027,81	969,74 (1,77 <sup>a</sup> ; 56,30 <sup>c</sup> )

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		
Leuprorelin Leuprore <sup>®</sup> 5 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Hexal AG	730,47	694,56 (1,77 <sup>a</sup> ; 34,14 <sup>d</sup> )
Triptorelin Pamorelin <sup>®</sup> LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH	944,11	890,68 (1,77 <sup>a</sup> ; 51,66 <sup>c</sup> )
Degarelix Firmagon <sup>®</sup> 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	555,41	523,50 (1,77 <sup>a</sup> ; 30,14 <sup>c</sup> )
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.605,23
a: Apothekenrabatt nach § 130Ab. 1 SGB V b: 10 % Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V c: Herstellerabschlag i.H.v. 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V d: Herstellerabschlag i.H.v. 6 % nach § 130a Abs. 1 SGB V Quelle: (1-7)		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 €, den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel bzw. den Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel, ggf. den Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V und ggf. den Preismoratoriumsrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauertaxe (Stand: 01.11.2018). Es wurde für jeden Wirkstoff die wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel gewählt (12).

**Apalutamid (Erleada<sup>®</sup>):** Der Apothekenabgabepreis (AVP) für eine Packung Erleada<sup>®</sup> 60 mg, 112 St. (4 x 28 Filmtabletten) beträgt 4.143,81 €. Nach Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 Abs. 1 SGB V von 1,77 € und des Herstellerabschlags i.H.v. 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V von 233,38 € ergeben sich daraus Kosten in Höhe von 3.908,66 € pro Packung.

Für die **subkapsuläre Orchiektomie** bei Prostatapatienten wurde zur Kostenberechnung die Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems mit einer mittleren Verweildauer von 3,9 Tagen zugrunde gelegt. Darauf basierend ergeben sich einmalig Kosten von 3605,23 € für diesen operativen Eingriff. Die stationär erbrachte Leistung wird dabei mit dem OPS-Code 5-622.x kodiert (7, 10).

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Apalutamid	-	-	-	-
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiektomie)</b>				
Goserelin	-	-	-	-
Buserelin	-	-	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Leuprorelin	-	-	-	-
Triptorelin	-	-	-	-
Degarlix	-	-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie	-	-	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiektomie)</b>				
Goserelin	-	-	-	-
Buserelin	-	-	-	-
Leuprorelin	-	-	-	-
Triptorelin	-	-	-	-
Degarelix	-	-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie	-	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der jeweiligen Fach- oder Gebrauchsinformationen keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen. Somit fallen auch keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-14 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro</b>	<b>Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro</b>
-	-	-	-	-

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

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

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Apalutamid Erleada® 60 mg Filmtabletten, 112 St., Janssen-Cilag GmbH		50.952,18	33.577.486,62
<b>Unter Beibehaltung der ADT (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten und Orchiectomie)</b>			
Goserelin Zoladex® 10,8 mg 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH		1.911,94	1.259.968,46
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg 3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		1.939,48	1.278.117,32
Leuprorelin Leuprorelin® 5 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Hexal AG		1.389,11	915.423,49
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH		1.781,35	1.173.909,65
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.093,99	1.379.939,41
Chirurgische subkapsuläre Orchiectomie M04B		3.605,23	2.375.846,57
<b>Gesamt</b>		<b>52.341,29 – 54.557,41</b>	<b>34.492.910,11 – 35.953.333,19</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten, Orchiectomie)</b>			
Goserelin Zoladex® 10,8mg 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH		1.911,94	1.259.968,46
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg,		1.939,48	1.278.117,32

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
3-Monats-Implantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH			
Leuprorelin Leuprone <sup>®</sup> 5 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., Hexal AG		1.389,11	915.423,49
Triptorelin Pamorelin <sup>®</sup> LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH		1.781,35	1.173.909,65
Degarelix Firmagon 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.093,99	1.379.939,41
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04B		3.605,23	2.375.846,57
<b>Gesamt</b>		<b>1.389,11 – 3.605,23</b>	<b>915.423,49 – 2.375.846,57</b>
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8 , sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-14 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. Quelle: (1-7)			

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient wird bei Tabletten der Jahresverbrauch tablettengenau berechnet, bei parenteral zu verabreichenden Arzneimitteln wird der Jahresdurchschnittsverbrauch anhand der wirtschaftlichsten Kombination aus Darreichungsform und Wirkstärke ermittelt. Die Berechnungen erfolgen für alle Arzneimittel auf Ebene des AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte.

**Apalutamid:** Basierend auf der Packungsgröße Erleada<sup>®</sup> 60 mg, 112 Stück (4 x 28 Filmtabletten), ergeben sich jährliche Therapiekosten von 50.952,18 € pro Patient, indem die Kosten (AVP abzüglich gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) durch die Stückzahl dividiert und anschließend mit dem jährlichen Verbrauch (365 x 4) multipliziert werden.

**Goserelin:** Bei Gabe von zwei Packungen Zoladex<sup>®</sup> 10,8 mg (3-Monats-Implantat, 2 St.) belaufen sich die Jahrestherapiekosten auf 1.911,94 € pro Patient.

**Buserelin:** Ausgehend von zwei Packungen Profact<sup>®</sup> Depot 9,45 mg (3-Monatsimplantat, 2 St.) errechnen sich Jahrestherapiekosten von 1.939,48 € pro Patient.

**Leuprorelin:** Bei Verwendung von zwei Packungen Leuprone<sup>®</sup> 5 mg (3-Monatsimplantat, 2 St.) ergeben sich jährlich Kosten von 1.389,11 € pro Patient.

**Triptorelin:** Basierend auf zwei Packungen Pamorelin LA<sup>®</sup> 22,5 mg (6-Monatsdepot; Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St.) werden Jahrestherapiekosten von 1.781,35 € pro Patient ermittelt.

**Degarelix:** Bei Gabe von vier Packungen Firmagon<sup>®</sup> 80 mg (1-Monatsdepot; Pulver und Lösungsmittel, 3 St.) werden jährliche Therapiekosten von 2.093,99 € pro Patient berechnet.

Da der chirurgische Eingriff **subkapsuläre Orchiektomie** nur einmalig durchgeführt wird, werden die Kosten der Grundpauschale M04B des G-DRG-Systems von 3.605,23 € als Therapiekosten angegeben.

**Jahrestherapiekosten:** Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten der zu kombinierenden Arzneimittel mit mehreren alternativen Wirkstoffen zur Auswahl wird als unterer Wert die Summe der Kosten des jeweils günstigsten Präparats des günstigsten Wirkstoffs und als oberer Wert die Kostensumme des günstigsten Präparates des jeweils teuersten Wirkstoffs verwendet.

***Zu bewertendes Arzneimittel:***

So ergibt sich der untere Wert der Gesamtkosten des zu bewertenden Arzneimittels Apalutamid als Summe aus den Jahrestherapiekosten von Apalutamid und Leuprorelin zu 52.341,29 €. Der obere Wert der Spanne für die Jahrestherapiekosten wird durch Addition der Jahrestherapiekosten von Apalutamid und der subkapsulären Orchiektomie ermittelt und beträgt 54.557,41 €.

***Zweckmäßige Vergleichstherapie:***

Konventionelle ADT: Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden als unterer Wert der Gesamtkosten die Jahrestherapiekosten von Leuprorelin (1.389,11 €) und als oberer Wert die Kosten der subkapsulären Orchiektomie (3.605,23 €) angegeben.

Die errechneten Jahrestherapiekosten wurden jeweils mit der in Abschnitt 3.2 ermittelten Anzahl an GKV-Patienten in der Zielpopulation von 659 (gerundeter Mittelwert aus 592 – 725 Patienten) multipliziert, um die Jahrestherapiekosten aus Sicht der GKV zu berechnen.

Die Berechnungen wurden mit vier Nachkommastellen durchgeführt. Zur Übersichtlichkeit wurden die aufgeführten Preise nach dem letzten Rechenschritt auf die zweite Dezimalstelle gerundet. Auf Basis der dargestellten, gerundeten Werten wurden weitere Rechenschritte durchgeführt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4, wodurch von einer Spannweite von 592 bis 725 GKV-Patienten in der Zielpopulation ausgegangen wird.

Grundsätzlich ist Apalutamid für alle Patienten im Anwendungsgebiet zugänglich. Im alltäglichen Versorgungskontext ist jedoch davon auszugehen, dass die zuvor hergeleitete Anzahl an Patienten in der Zielpopulation nicht deckungsgleich mit der in der Versorgungsrealität tatsächlich zu behandelnden HRM0CRPC Patienten ist. Diese Einschätzung beruht auf im Folgenden erörterten Einflussfaktoren, welche sich auf die Versorgungsanteile auswirken können.

#### ***Limitierende Einflussfaktoren bezüglich der Versorgungsanteile***

##### *Tatsächlicher Anteil an behandelten Hochrisikopatienten in Deutschland*

Im Kontext möglicher Einflussfaktoren auf die Versorgungsanteile von Apalutamid in der Zielpopulation ist zunächst auf die bereits zuvor in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 diskutierten Unsicherheiten bezüglich der Abschätzung der Hochrisikopopulation von Patienten mit nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom hinzuweisen.

##### *Kontraindikationen und Therapieabbruchraten*

Weiterhin müssen medizinische Gründe für eine ausbleibende Behandlung mit Apalutamid berücksichtigt werden, die sich durch Kontraindikationen sowie durch einen Abbruch der Therapie ergeben. Als relevante Kontraindikation ist hierbei lediglich eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile zu nennen. (1)

Hinweise zu möglichen Raten an Therapieabbrüchen lassen sich aus der Zulassungsstudie SPARTAN entnehmen: Dort kam es bei 11% der mit Apalutamid behandelten Patienten zu Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Weiterhin brachen auf eigenen Wunsch 6 % der Patienten die Behandlung mit Apalutamid ab. (13) Da Patienten in klinischen Studien ihre Teilnahme jederzeit aus verschiedenen Gründen beenden können, wäre eine Übertragung dieser Zahlen auf die tatsächliche Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Dennoch ist von einer geringen Verminderung der Patientenzahl durch Therapieabbrüche aller Art auszugehen.

#### *Therapierelevante Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit*

Wie zuvor unter anderem in den Abschnitten 3.2.1 sowie 3.2.2 beschrieben, ist für die Differenzierung der interventionsbedürftigen Hochrisikopopulation von Patienten mit M0CRPC, für die abwartende bzw. beobachtende Behandlungsstrategien in Frage kommen, die Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit erforderlich. Vor dem Hintergrund des bis zuletzt bestehenden Mangels an zugelassenen Therapien im HRM0CRPC Erkrankungsstadium hatte eine Bestimmung der PSA-Verdopplungszeit in der deutschen Versorgungsrealität primär informativen Charakter, ohne dass eine unmittelbare und regelhafte therapeutische Konsequenz resultierte. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass bis zur Zulassung einer wirksamen Therapiealternative für die Zielpopulation eine Risikobestimmung in der Patientenpopulation M0CRPC mittels PSADT nicht regelhaft durchgeführt wurde, wodurch nun zunächst eine routinemäßige Etablierung der diagnostischen Maßnahme erfolgen muss. Trotz der regelhaft durchgeführten Bestimmung des PSA-Werts im Monitoring von Prostatakrebspatienten wird deshalb unterstellt, dass die Risikobestimmung über die PSADT initial einen limitierenden Faktor hinsichtlich der Versorgungsanteile darstellen wird, welcher jedoch aufgrund des hohen medizinischen Bedarfs in der Zielpopulation voraussichtlich von kurzfristiger Natur sein wird.

#### *Neuzulassungen im Indikationsgebiet*

Zuletzt ist die am 29. Oktober 2018 erfolgte Zulassungserweiterung von Enzalutamid für die Therapie von HRM0CRPC zu nennen. Dadurch stehen nun für Patienten im Indikationsgebiet zwei Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, was im Kontext der Abschätzung möglicher Versorgungsanteile von Apalutamid im zu bewertenden Anwendungsgebiet als limitierender Faktor zu werten ist.

#### ***Förderliche Einflussfaktoren bezüglich der Versorgungsanteile***

##### *Patientenpräferenzen*

Eine US-amerikanische Patientenpräferenzstudie mit knapp 100 Teilnehmern gibt Hinweise darauf, dass sowohl nichtmetastasierte als auch bereits metastasierte Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom der Verhinderung einer Therapieeskalation zu einem metastasierten Erkrankungsstadium sowie der Vermeidung einer damit potentiell einhergehenden Chemotherapie einen großen therapeutischen Wert beimessen (14). Da die Therapie mit Apalutamid unter anderem eine signifikante Verzögerung einer Erkrankungseskalation zur Zielsetzung hat, entspricht die Behandlung im hohen Maße dieser Patientenpräferenz, wodurch positive Impulse für die Versorgungsanteile resultieren könnten.

### *Leitlinienempfehlungen*

Ergänzend ist als fördernder Einflussfaktor anzunehmen, dass die Art, der Umfang sowie der Zeitpunkt einer Aktualisierung von nationalen Leitlinien einen wesentlichen Einflussfaktor auf die Versorgungsanteile des Medikaments darstellen. In den Vereinigten Staaten von Amerika, in denen Apalutamid mit der Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) seit dem 14. Februar 2018 eingesetzt werden kann, reflektierten bereits kurz nach Zulassung nationale Leitlinien den erstmalig zu bedienenden hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen Therapie im durch die FDA zugelassenen Anwendungsgebiet: So empfehlen die „NCCN Clinical Practice Guidelines Prostate Cancer“ seit März 2018 Apalutamid als Therapieoption mit dem höchstmöglichen Empfehlungsgrad für die Behandlung von M0CRPC Patienten insbesondere bei einer PSA-Verdoppelungszeit von  $\leq 10$  Monaten (15). Seit Mai 2018 wird diese Empfehlung auch von der Leitlinie der American Urological Association (AUA) mit dem Evidenzlevel Grade A geteilt (16). Angesichts der durch Apalutamid für Patienten mit HRM0CRPC geschlossenen Therapielücke ist eine zeitnahe Aktualisierung der europäischen EAU Leitlinie und deutschen S3 Leitlinie zur Therapie des Prostatakarzinoms anzunehmen, woraus womöglich eine positive Entwicklung bei den Versorgungsanteilen für die Zielpopulation resultiert.

### *Sonstige Faktoren*

#### *Einfluss auf den Versorgungsanteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Da die Gabe von Apalutamid unter Beibehaltung der konventionellen ADT zur Aufrechterhaltung eines Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau erfolgt, sind keine Änderungen des Versorgungsanteils der von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassten konventionellen ADT zu erwarten.

#### *Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich*

Abschließend ist festzuhalten, dass eine Behandlung mit Apalutamid in aller Regel im ambulanten Sektor erfolgt. Angesichts des hohen Durchschnittsalters von Prostatakarzinompatienten sowie des Hochrisikoprofils der spezifischen Patientenpopulation und der damit einhergehenden ungünstigen Prognose kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch stationäre Behandlungen erfolgen. Ungeachtet eines zu erwartenden Übergewichts von ambulanten Verordnungen kann eine robuste Abschätzung der Verteilung zwischen ambulanter und stationärer Behandlung zu diesem Zeitpunkt nicht erfolgen.

*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.*

In der Gesamtschau werden den limitierenden Einflussfaktoren eine größere Relevanz bei der Bewertung der Versorgungsanteile beigemessen. Dem gegenüber stehen die dargestellten Unsicherheiten bei der ermittelten Zielpopulation von 592 bis 725 GKV-Patienten, wodurch eine belastbare Quantifizierung der in der Versorgungsrealität tatsächlich zu erreichenden Patientenanteile nicht möglich ist. Aus diesem Grund wird von einer weiteren Differenzierung

hinsichtlich der in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleiteten Zielpopulation sowie den korrespondierenden und in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten abgesehen.

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

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

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

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

Die angegebenen Informationen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe und der Lauer-Taxe Stand 01.11.2018 entnommen. Die Auswahl der im Abschnitt 3.3 betrachteten Wirkstoffe erfolgte anhand der deutschen S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom (8). Zudem wurden der G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2018 (7), die OPS Version 2018 (10) und das Definitionshandbuch G-DRG German Diagnosis Related Groups Version 2018 (11) zur Informationsbeschaffung herangezogen.

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

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

1. Janssen-Cilag International N.V. Fachinformation: Erleada® Stand: Januar 2019. 2019. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation: Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat. Stand: Juni 2015. 2015. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. Hexal AG. Fachinformation: Leuprone® HEXAL® 3-Monatsdepot. Stand: Juli 2017. 2017.
4. AstraZeneca GmbH. Fachinformation: Zoladex® 10,8 mg. Stand: April 2015. 2015.

5. Ipsen Pharma. *Fachinformation: Pamorelin® LA 22,5 mg. Stand März 2018.* 2018.
6. Ferring Pharmaceuticals AS. *Fachinformation: FIRMAGON 80mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand: Oktober 2014.* 2014.
7. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk). *G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2019. Stand: 16.10.2018* 2018. <https://www.g-drg.de/G-DRG-System-2019/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog-2019>.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL* 2018 [6.09.2018]. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Fachinformation: Profact® pro injectione/Profact® nasal.* 2016.
10. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). *Operationen- und Prozedurenschlüssel. Version 2019. Stand: 19.10.2018* 2018. <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2019/>.
11. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEk). *G-DRG-Definitionshandbuch 2018. Band 3* 2018 [8.10.2018]. <https://www.g-drg.de/G-DRG-System-2018/Definitionshandbuch/Definitionshandbuch-2018>.
12. Lauer Fischer GmbH. *WEBAPO InfoSystem LAUER-TAXE Apothekenabgabepreise 2018* [1.11.2018]. <https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen-If/lauer-taxe-If/webapo-infosystem-If/webapo-infosystem.de.jsp>.
13. Janssen Research & Development. *A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Relative Bioavailability of 3 Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 in Healthy Male Subjects. Clinical Study Report. Protocol 56021927PCR1011; Phase 1. EDMS-ERI-95516613, 3.0.* 2016.
14. Dawson N, Rentz A, Lloyd A, Matza L. *Patient valuation of castration-resistant prostate cancer health states.* J Urol. 2018;199(4S):e1183.
15. National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Clinical Practice Guidelines - Prostate Cancer. Version 4.2018 - August 15, 2018* 2018 [6.09.2018]. <https://www.nccn.org>.
16. Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, Jarrard DF, Resnick MJ, Cookson MS. *Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018.* J Urol. 2018.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Erleada® 60 mg Filmtabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen (1).

#### ***Anwendungsgebiete***

Erleada® ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

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

Die Behandlung mit Apalutamid sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms initiiert und überwacht werden.

#### ***Dosierung***

Die empfohlene Dosierung beträgt 240 mg (vier 60 mg Tabletten) oral als tägliche Einmalgabe. Bei der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, soll die medizinische Kastration mit einem Gonadotropin-freisetzenden Hormonanalogen (GnRHa) fortgeführt werden.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, ist diese am selben Tag so bald wie möglich nachzuholen und am nächsten Tag wieder zum üblichen Einnahmeplan zurückzukehren. Es dürfen keine zusätzlichen Tabletten eingenommen werden, um die versäumte Einnahme zu ersetzen.

Wenn eine Toxizität  $\geq$  Grad 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung bei einem Patienten auftritt, sollte die Einnahme besser unterbrochen als dauerhaft beenden werden. Sind die Symptome auf  $\leq$  Grad 1 oder den ursprünglichen Schweregrad abgeklungen, sollte der Patient wieder zu seinem üblichen Einnahmeplan oder, wenn erforderlich, zu einer verringerten Dosierung (180 mg oder 120 mg) zurückkehren.

#### ***Besondere Patientengruppen***

##### ***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da Apalutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde, ist bei dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten. Ab Behandlungsbeginn sollten Patienten hinsichtlich der in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis gemäß o.g. Empfehlung reduziert werden.

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) zum Ausgangszeitpunkt ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Erleada<sup>®</sup> nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patientenpopulation vorliegen und Apalutamid primär hepatisch eliminiert wird.

### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Apalutamid bei Kindern und Jugendlichen in der Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten müssen unzerteilt geschluckt werden und können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

### ***Gegenanzeigen***

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

Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten.

### ***Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

#### Krampfanfälle

Erleada<sup>®</sup> wird bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer entsprechenden Prädisposition wie unter anderem vorliegende Hirnverletzung, Schlaganfall innerhalb des letzten Jahres, primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen, nicht empfohlen. Wenn während der Behandlung mit Erleada<sup>®</sup> ein Krampfanfall auftritt, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Das Risiko für einen Krampfanfall kann bei Patienten erhöht sein, die Begleitmedikamente erhalten, welche die Krampfschwelle herabsetzen.

Krampfanfälle traten bei 0,2% der Patienten auf, die Erleada<sup>®</sup> im Rahmen klinischer Studien erhielten. Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer Prädisposition für Krampfanfälle waren von diesen Studien ausgeschlossen. Es gibt keine klinischen Erfahrungen zur erneuten Anwendung von Erleada<sup>®</sup> bei Patienten, die einen Krampfanfall erlitten haben.

#### Stürze und Frakturen

Bei Patienten, die Erleada<sup>®</sup> erhielten, traten Stürze und Frakturen auf. Patienten sollten im Hinblick auf ein erhöhtes Fraktur- und Sturzrisiko evaluiert werden, bevor mit der Behandlung

mit Erleada<sup>®</sup> begonnen wird und entsprechend den geltenden Leitlinien fortlaufend überwacht und behandelt werden. Die Anwendung von osteoprotektiven Wirkstoffen sollte in Erwägung gezogen werden.

#### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Apalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zur Verringerung der Wirksamkeit vieler häufig verwendeter Arzneimittel führen. Deshalb sollte zu Beginn der Behandlung mit Apalutamid eine Überprüfung der bestehenden Begleitmedikation erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung von Apalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder für Transporter sind, sollte generell vermieden werden, wenn deren therapeutischer Effekt für den Patienten von großer Wichtigkeit ist und wenn Dosisanpassungen nicht einfach durch Monitorierung der Wirksamkeit oder der Plasmaspiegel erfolgen können.

Die gleichzeitige Anwendung mit Warfarin und Cumarin-ähnlichen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wenn Erleada<sup>®</sup> gemeinsam mit einem über CYP2C9 metabolisierbaren Antikoagulans (wie Warfarin oder Acenocoumarol) angewendet wird, muss eine zusätzliche Überwachung des INR-Wertes (International Normalized Ratio) erfolgen.

#### Kürzlich aufgetretene kardiovaskuläre Erkrankung

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten, unter anderem schwere/instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse (z.B. Lungenarterienembolie, Schlaganfall einschließlich transitorischer ischämischer Attacken) sowie mit klinisch relevanten ventrikulären Arrhythmien waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Apalutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen. Wenn Erleada<sup>®</sup> verordnet wird, sollten Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie oder andere kardio-metabolische Störungen überwacht werden. Falls erforderlich, sollten Patienten hinsichtlich dieser Erkrankungen bei Initiierung einer Erleada<sup>®</sup>-Therapie entsprechend den geltenden Leitlinien behandelt werden.

#### Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern

Bei Patienten mit einer QT-Zeitverlängerung in der Anamnese oder mit Risikofaktoren für eine QT-Zeitverlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können, sollten Ärzte vor Anwendung von Erleada<sup>®</sup> das Nutzen-Risiko-Verhältnis, einschließlich des Potenzials für Torsade-de-Pointes, abschätzen.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Elimination von Apalutamid und die Bildung seines aktiven Metaboliten N-Desmethylapalutamid erfolgt im Steady-State gleichermaßen sowohl durch CYP2C8 als auch durch CYP3A4. Als Folge der Arzneimittelwechselwirkung mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP2C8 oder CYP3A4 werden keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Bioverfügbarkeit erwartet. Apalutamid selbst ist ein Induktor von Enzymen und

Transportern und kann zu einer Steigerung der Elimination vieler häufig verwendeter Arzneimittel führen.

#### Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Apalutamid

##### *Arzneimittel, die CYP2C8 hemmen*

CYP2C8 spielt eine Rolle bei der Elimination von Apalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie verringerte sich nach gleichzeitiger Gabe einer Einzeldosis von 240 mg Apalutamid mit Gemfibrozil (starker CYP2C8-Inhibitor) die  $C_{\max}$  von Apalutamid um 21%, während die AUC um 68% stieg. Für die aktiven Bestandteile (Summe aus Apalutamid und potenzangepasstem aktiven Metaboliten) verringerte sich die  $C_{\max}$  um 21%, während die AUC um 45% zunahm. Es ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich, wenn Erleada<sup>®</sup> gleichzeitig mit einem starken CYP2C8-Inhibitor (z.B. Gemfibrozil, Clopidogrel) gegeben wird, allerdings sollte eine Verringerung der Erleada<sup>®</sup>-Dosis auf Grundlage der Verträglichkeit erwogen werden. Es wird nicht erwartet, dass sich leichte oder moderate Inhibitoren von CYP2C8 auf die Verfügbarkeit von Apalutamid auswirken.

##### *Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen*

CYP3A4 spielt eine Rolle bei der Elimination von Apalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie verringerte sich nach der gleichzeitigen Gabe einer Einzeldosis von 240 mg Erleada<sup>®</sup> mit Itraconazol (starker CYP3A4-Inhibitor) die  $C_{\max}$  von Apalutamid um 22%, während die AUC ähnlich blieb. Für die aktiven Bestandteile (Summe aus Apalutamid und potenzangepasstem aktiven Metaboliten) verringerte sich die  $C_{\max}$  um 22%, während die AUC wiederum ähnlich blieb. Es ist keine initiale Dosisanpassung erforderlich, wenn Erleada<sup>®</sup> gleichzeitig mit einem starken CYP3A4-Inhibitor (z.B. Ketoconazol, Ritonavir, Clarithromycin) angewendet wird, allerdings sollte eine Verringerung der Erleada<sup>®</sup>-Dosis auf Grundlage der Verträglichkeit erwogen werden. Es wird nicht erwartet, dass sich leichte oder moderate Inhibitoren von CYP3A4 auf die Verfügbarkeit von Apalutamid auswirken.

##### *Arzneimittel, die CYP3A4 oder CYP2C8 induzieren*

Die Wirkung von CYP3A4- oder CYP2C8-Induktoren auf die Pharmakokinetik von Apalutamid wurde *in vivo* nicht untersucht. Auf Grundlage der Ergebnisse von Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit einem starken CYP3A4-Inhibitor oder einem starken CYP2C8-Inhibitor wird nicht erwartet, dass CYP3A4- oder CYP2C8-Induktoren klinisch relevante Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Apalutamid und der aktiven Bestandteile haben. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn Erleada<sup>®</sup> gleichzeitig mit CYP3A4- oder CYP2C8-Induktoren angewendet wird.

#### Möglicher Einfluss von Apalutamid auf die Verfügbarkeit anderer Arzneimittel

Apalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und steigert die Synthese vieler Enzyme und Transporter. Deshalb werden Interaktionen mit vielen häufig verwendeten Arzneimitteln erwartet, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind. Die Verringerung der

Plasmakonzentration kann beträchtlich sein und zum Verlust oder einer Reduzierung der klinischen Wirksamkeit führen. Es besteht auch das Risiko der erhöhten Bildung aktiver Metaboliten.

#### *Arzneistoff-metabolisierende Enzyme*

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Apalutamid und N-Desmethylapalutamid moderate bis starke CYP3A4- und CYP2B6-Induktoren, moderate CYP2B6- und CYP2C8-Inhibitoren sowie schwache CYP2C9-, CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitoren sind. Apalutamid und N-Desmethylapalutamid wirken sich in therapeutisch relevanten Konzentrationen nicht auf CYP1A2 und CYP2D6 aus. Die Wirkung von Apalutamid auf CYP2B6-Substrate wurde in vivo nicht untersucht und die klinische Auswirkung ist derzeit nicht bekannt. Wenn Substrate von CYP2B6 (z.B. Efavirenz) zusammen mit Erleada<sup>®</sup> angewendet werden, sollte eine Überwachung hinsichtlich eventueller Nebenwirkungen und eines potentiellen Wirksamkeitsverlusts des Substrats erfolgen. Eine Dosisanpassung des Substrats zur Erhaltung optimaler Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

Beim Menschen ist Erleada<sup>®</sup> ein starker Induktor von CYP3A4 und CYP2C19 und ein schwacher Induktor von CYP2C9. In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie (Cocktail-Approach) führte die gleichzeitige Gabe von Erleada<sup>®</sup> mit oralen Einzeldosen sensitiver CYP-Substrate zu einer 92%-igen Verringerung der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat), einer 85%-igen Verringerung der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) und einer 46%-igen Verringerung der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat). Erleada<sup>®</sup> verursachte keine klinisch bedeutsamen Veränderungen der Verfügbarkeit des CYP2C8-Substrats. Die gleichzeitige Anwendung von Erleada<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die primär über CYP3A4 (z.B. Darunavir, Felodipin, Midazolam, Simvastatin), CYP2C19 (z.B. Diazepam, Omeprazol) oder CYP2C9 (z.B. Warfarin, Phenytoin) metabolisiert werden, kann zu einer geringeren Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen. Wenn möglich wird eine Substitution dieser Arzneimittel empfohlen. Wenn diese Arzneimittel weiterhin gegeben werden, sollte eine Beurteilung hinsichtlich eines möglichen Wirksamkeitsverlusts erfolgen. Bei gleichzeitiger Gabe mit Warfarin sollte der INR-Wert während der Erleada<sup>®</sup>-Behandlung überwacht werden.

Die Induktion von CYP3A4 durch Apalutamid legt nahe, dass UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) durch die Aktivierung des nukleären Pregnan-X-Rezeptors (PXR) ebenfalls induziert werden kann. Die gleichzeitige Gabe von Erleada<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die Substrate von UGT sind (z.B. Levothyroxin, Valproinsäure), kann zu einer verringerten Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen. Wenn Substrate von UGT gleichzeitig mit Erleada<sup>®</sup> gegeben werden, sollte eine Beurteilung des Wirksamkeitsverlusts des Substrats erfolgen. Eine Dosisanpassung des Substrats zur Erhaltung optimaler Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

#### *Arzneistofftransporter*

Apalutamid ist klinisch nachweislich ein schwacher Induktor des P-Glycoproteins (P-gp), des Breast Cancer Resistance Proteins (BCRP) und des organischen Anion-Transporterpolypeptids 1B1 (OATP1B1). In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie (Cocktail-Approach) führte die gleichzeitige Gabe von Erleada<sup>®</sup> mit oralen Einzeldosen sensitiver Transporter-Substrate zu

einer 30%-igen Verringerung der AUC von Fexofenadin (P-gp-Substrat) und zu einer 41%-igen Verringerung der AUC von Rosuvastatin (BCRP/OATP1B1-Substrat), hatte aber keine Auswirkungen auf die  $C_{max}$ . Die gleichzeitige Gabe von Erleada<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die Substrate von P-gp (z.B. Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin), BCRP oder OATP1B1 (z.B. Lapatinib, Methotrexat, Rosuvastatin, Repaglinid) sind, kann zu einer verringerten Verfügbarkeit dieser Arzneimittel führen. Wenn Substrate von P-gp, BCRP oder OATP1B1 gleichzeitig mit Erleada<sup>®</sup> gegeben werden, sollte eine Beurteilung des Wirksamkeitsverlusts des Substrats erfolgen. Eine Dosisanpassung des Substrats zur Erhaltung optimaler Plasmakonzentrationen kann erforderlich sein.

*In-vitro*-Daten zeigen, dass eine Inhibition des organischen Kationtransporters 2 (OCT2), des organischen Aniontransporters 3 (OAT3) und der Multidrug and Toxin Extrusions (MATEs) durch Apalutamid und seinen N-Desmethyl-Metaboliten nicht ausgeschlossen werden können. Es wurde keine *in-vitro*-Inhibition des organischen Aniontransporters 1 (OAT1) beobachtet.

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

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Erleada<sup>®</sup> mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsade-de-Pointes verursachen können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika (z.B. Haloperidol) usw. sorgfältig abgewogen werden.

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

#### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Apalutamid oder seine Metaboliten in das Sperma übergehen. Erleada<sup>®</sup> könnte den sich entwickelnden Fetus schädigen. Patienten, die Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter haben, sollen während der Behandlung und für 3 Monate nach der letzten Einnahme von Erleada<sup>®</sup> ein Kondom in Verbindung mit einer weiteren hochwirksamen Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

##### Schwangerschaft

Erleada<sup>®</sup> ist bei Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten, kontraindiziert. Pharmakologisch bedingt könnte Erleada<sup>®</sup> den Fetus schädigen, wenn es während der Schwangerschaft eingenommen wird. Zur Anwendung von Erleada<sup>®</sup> bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Es wurden keine reproduktionstoxikologischen Studien zu Erleada<sup>®</sup> an Tieren durchgeführt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Apalutamid/seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Erleada® soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Erleada® die Fertilität von zeugungsfähigen Männern vermindern kann.

***Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen***

Erleada® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch wurde bei Patienten unter Anwendung von Erleada® über Krampfanfälle berichtet. Patienten sollten auf dieses Risiko im Hinblick auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

***Nebenwirkungen***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Ermüdung (30%), Hautausschlag (24% alle Schweregrade und 5% Grad 3 oder 4), Gewichtsverlust (16%), Arthralgie (16%) und Sturz (16%). Zu weiteren wichtigen Nebenwirkungen gehören Frakturen (12%) und Hypothyreose (8%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen werden im Folgenden geordnet nach ihrer Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: 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 ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb der einzelnen Häufigkeiten sind die unerwünschten Wirkungen absteigend nach dem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3-23: In klinischen Studien aufgetretene Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung und Häufigkeit
Endokrine Erkrankungen	häufig: Hypothyreose <sup>a</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	häufig: Hypercholesterinämie
	häufig: Hypertriglyzeridämie
Erkrankungen des Nervensystems	gelegentlich: Krampfanfall
Herzerkrankungen	nicht bekannt: QT-Zeitverlängerung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	sehr häufig: Hautausschlag <sup>b</sup>
	häufig: Pruritus

Systemorganklasse	Nebenwirkung und Häufigkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	sehr häufig: Fraktur <sup>c</sup>
	sehr häufig: Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr häufig: Ermüdung
Untersuchungen	sehr häufig: Gewichtsverlust
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	sehr häufig: Sturz
<p>a: einschließlich Hypothyreose, Thyreotropin (TSH) im Blut erhöht, Thyroxin erniedrigt, Autoimmunthyreoiditis, freies Thyroxin erniedrigt, Triiodthyronin erniedrigt</p> <p>b: siehe unter Hautausschlag in „Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen“</p> <p>c: einschließlich Rippenfraktur, Fraktur eines Lendenwirbels, Wirbelsäulenkompressionsfraktur, Wirbelfraktur, Fraktur des Fußes, Fraktur der Hüfte, Humerusfraktur, Fraktur eines Brustwirbels, Fraktur einer oberen Extremität, Kreuzbeinfraktur, Fraktur der Hand, Schambeinfraktur, Acetabulumfraktur, Knöchelfraktur, Kompressionsfraktur, Rippenknorpelfraktur, Frakturen von Gesichtsknochen, Fraktur einer unteren Extremität, Osteoporosefraktur, Handgelenksfraktur, Avulsionsfraktur, Fibulafaktur, Steißbeinfraktur, Beckenfraktur, Radiusfraktur, Fraktur des Brustbeins, Belastungsfraktur, traumatische Fraktur, Fraktur eines Halswirbels, Oberschenkelhalsfraktur, Tibiafraktur. Siehe unten.</p>	

### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

#### *Hautausschlag*

Der mit Erleada<sup>®</sup> assoziierte Hautausschlag wurde am häufigsten als makulös oder makulopapulös beschrieben. Der Hautausschlag trat auf als Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, generalisierter Ausschlag, Urtikaria, Ausschlag mit Pruritus, makulöser Ausschlag, Konjunktivitis, Erythema multiforme, papulöser Ausschlag, Exfoliation der Haut, genitaler Ausschlag, erythematöser Ausschlag, Stomatitis, Arzneimittel induzierter Ausschlag, Ulzeration der Mundschleimhaut, pustulöser Ausschlag, Blasen, Papeln, Pemphigoid, Hauterosion und vesikulärer Ausschlag. Die Nebenwirkung Hautausschlag trat bei 24% der mit Erleada<sup>®</sup> behandelten Patienten auf. Über Hautausschläge von Grad 3 (definiert als > 30% der Körperoberfläche bedeckend) wurden bei 5,2% der mit Erleada<sup>®</sup> behandelten Patienten berichtet.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten von Hautausschlägen betrug 82 Tage mit einer Spanne von 1 bis 994 Tagen. Bei 81% der Patienten bildete sich der Ausschlag wieder zurück, welches im Median 60 Tage dauerte. Zu den zur Therapie verwendeten Arzneimitteln gehörten topische Kortikosteroide, systemische Kortikosteroide und orale Antihistaminika. Bei Patienten mit Hautausschlag erfolgte bei 28% eine Therapieunterbrechung und bei 12% eine Dosisreduktion. Der Hautausschlag trat bei etwa der Hälfte der erneut behandelten Patienten wieder auf. Der Hautausschlag führte bei 9% der Patienten, bei denen er aufgetreten war, zu einem Abbruch der Behandlung.

#### *Stürze und Frakturen*

In der Studie ARN-509-003 wurden bei 11,7% der mit Erleada<sup>®</sup> behandelten Patienten und bei 6,5% der mit Placebo behandelten Patienten über Frakturen berichtet. In beiden Behandlungsgruppen erlitt die Hälfte der Patienten innerhalb von 7 Tagen vor der Fraktur einen

Sturz. Über Stürze wurden bei 15,6% der mit Erleada<sup>®</sup> behandelten Patienten und bei 9,0% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

#### *Hypothyreose*

Bei 8,1% der mit Erleada<sup>®</sup> behandelten Patienten und bei 2,0% der mit Placebo behandelten Patienten wurde über eine Hypothyreose berichtet, basierend auf der Bestimmung des Thyreotropins (TSH) alle 4 Monate. Es gab keine Nebenwirkungen Grad 3 oder 4. Hypothyreose trat im Erleada<sup>®</sup>-Arm bei 28% und im Placebo-Arm bei 5,9% der Patienten auf, die bereits eine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhielten. Bei Patienten, die keine Schilddrüsenhormonersatztherapie erhielten, trat Hypothyreose bei 5,7% der mit Erleada<sup>®</sup> behandelten Patienten und bei 0,8% der mit Placebo behandelten Patienten auf. Wenn klinisch erforderlich, sollte eine Schilddrüsenhormonersatztherapie begonnen werden oder eine Dosisanpassung erfolgen.

#### *Überdosierung*

Es ist kein spezifisches Gegenmittel für eine Apalutamid-Überdosierung bekannt. Im Fall einer Überdosierung soll die Anwendung von Erleada<sup>®</sup> gestoppt und allgemein unterstützende Maßnahmen ergriffen werden, bis die klinischen Toxizitätserscheinungen abgeklungen oder beseitigt sind. Es wurden noch keine Nebenwirkungen im Fall einer Überdosierung beobachtet. Es wird jedoch angenommen, dass diese Reaktionen den aufgelisteten Nebenwirkungen ähnlich sind.

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

Es sind keine abweichenden Anforderungen bekannt.

#### **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.*

Die folgenden Anforderungen beziehen sich auf den Annex II (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPAR des zu bewertenden Arzneimittels.

#### ***Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch***

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

#### ***Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen***

##### *Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte*

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel

veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

### ***Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels***

#### ***Risikomanagement-Plan (RMP)***

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

#### ***Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung***

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung (PAES): Um die Wirksamkeit von Erleada <sup>®</sup> weiter zu evaluieren, legt der Inhaber der Zulassung den finalen klinischen Studienbericht, einschließlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, der Studie ARN 509 003 (SPARTAN) vor, welcher die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid vs. Placebo bei Studienteilnehmern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (M0) vergleicht, die ein hohes Risiko aufweisen.	Juni 2023

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### **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) zum EPAR erstellt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die folgenden Angaben stammen aus dem Risk-Management-Plan (2) und beziehen sich auf die Zusammenfassung der in Teil III („Pharmacovigilance Plan including Post-Authorisation Safety Studies“) enthaltenen Informationen sowie der in Teil V.3. angegebenen Zusammenfassung für risikominimierende Aktivitäten („Summary of Risk Minimisation Measures and Pharmacovigilance Activities“). Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter und fehlender Risiken. Soweit diese als ausreichend beschrieben in den produktspezifischen Informationstexten erachtet sind und somit unter die Kategorie „Routine risikominimierende Maßnahmen“ fallen, sind diese nicht Gegenstand weiterer Spezifizierung.

Tabelle 3-24 Risikominimierende Maßnahmen/ Zusammenfassung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Krampfanfälle	Routine risikominimierende Maßnahmen: - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4, 4.7 und 4.8 der Produktinformation - Verschreibungsstatus  Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben: - Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens  Zusätzliche Pharmakovigilanz- aktivitäten: - keine

<b>Risiko</b>	<b>Risikominimierende Maßnahmen</b>	<b>Pharmakovigilanzaktivitäten</b>
Sturz	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Produktinformation</li> <li>- Verschreibungsstatus</li> </ul> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:  <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine</li> </ul> </p>
Nicht pathologische Frakturen	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Produktinformation</li> <li>- Verschreibungsstatus</li> </ul> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:  <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine</li> </ul> </p>
<b>Bedeutende fehlende Informationen</b>		
Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.2 und 5.2 der Produktinformation</li> <li>- Verschreibungsstatus</li> </ul> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben.  <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:  <ul style="list-style-type: none"> <li>- Phase 1 PK Studie</li> </ul> </p>
Behandlung von Patienten mit klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 der Produktinformation</li> <li>- Verschreibungsstatus</li> </ul> <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens</li> </ul> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Machbarkeitsbeurteilung für eine prospektive Beobachtungssicherheitsstudie</p>

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Karzinogenes Potential	Routine risikominimierende Maßnahmen: - Verschreibungsstatus  Weitere risikominimierende Maßnahmen: - Keine	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben.  Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - Präklinische Studie: TOX11338 - Präklinische Studie: TOX13540

Die oben genannten Risiken werden Gegenstand der Veröffentlichung im EPAR. Als Präventionsmaßnahmen sind diese Risiken ebenfalls in der Gebrauchsinformation beschrieben.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Über die in Abschnitt 3.4.1 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

### 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 Zusammenstellung des Abschnittes **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** wurde unter Zugrundelegung der gültigen Fachinformation sowie des European Union Risk Management Plans erstellt.

**3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Janssen-Cilag International N.V. *Fachinformation: Erleada® Stand: Januar 2019.* 2019. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. Janssen-Cilag International N.V. *European Risk Management Plan (EU-RMP) Apalutamide.* 29. November 2018. Version 1.0. EDMS-ERI-175566155. 2018.