

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abirateronacetat (Zytiga®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

*Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-
metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms
(mHSPC) bei erwachsenen Männern*

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

Stand: 13.12.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	23
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	28
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	36
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	43
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	43
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	49
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	81
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms [12].....	14
Tabelle 3-2: UICC Stadien- und Prognosesystem des Prostatakarzinoms [14]	15
Tabelle 3-3: Leitliniensynopse mit Empfehlungsgraden	21
Tabelle 3-4: Inzidenzraten 1999-2013 ICD-10 C61 (Prostata) [45]	23
Tabelle 3-5: Fallzahl Neuerkrankungen 1999-2013 ICD-10 C61 (Prostata) [45]	24
Tabelle 3-6: Prävalenz für Deutschland 2004-2013 ICD-10 C61 (Prostata) [45].....	25
Tabelle 3-7: Entwicklung der Patientenzahlen für die Indikation PCa (ICD-10 C61) in den nächsten 5 Jahren	27
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-9: Anteil PCa-Patienten mit Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	30
Tabelle 3-10: Neu diagnostizierte metastasierte PCa Patienten.....	30
Tabelle 3-11: Anzahl high-risk PCa Patienten bezogen auf alle neu diagnostizierten und metastasierten Patienten	32
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit hoher Metastasenlast bei Neudiagnose	33
Tabelle 3-13: Herleitung der Patienten mit hoher Metastasenlast bei Neudiagnose.....	34
Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl neu diagnostizierter metastasierter PCa Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Hochrisikofaktoren.....	35
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	36
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	58
Tabelle 3-22: 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).....	59
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	59

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind 77

Tabelle 3-25: Risikominimierende Maßnahmen/ Zusammenfassung..... 82

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim PCa..... 17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADT	Androgen Deprivation Therapy (Androgenentzugstherapie)
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area under the curve (Fläche unter der Kurve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
CRPC	Castration Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CYP17	Cytochrom P450 17 (17 α -Hydroxylase/C17, 20-lyase)
CYP2C8	Cytochrome P4502C8
CYP2D6	Cytochrome P4502D6
CYP3A4	Cytochrome P4503A4
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EAU	European Association of Urology
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	European Standard Rate (Europäische Standardpopulation)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	List of European Reference Dates and Frequency of PSUR Submission
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	German Diagnosis Related Groups (diagnosebezogene Fallgruppen; bezogen auf Deutschland)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin Releasing-Hormon
IU	International Unit
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAB	Maximale Androgenblockade
mCRPC	metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
mHSPC	metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom)
NYHA	New York Heart Association
OATP1B1	Organic Anion Transporting Polypeptide I (Organo-Anion-Transporter I)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
P/P	Prednison/Prednisolon
PCa	Prostate Cancer (Prostatakarzinom)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SWOG	Southwest Oncology Group
TNM	Tumour Node Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
ULN	Upper limit of normal (obere Grenze des Normbereichs)
WSR	World Standard Rate (Weltstandardpopulation)
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 dagegen sprechen.

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie von Abirateronacetat (Zytiga®)¹ in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (P/P) und konventioneller Androgendeprivation (ADT) im zu bewertenden Anwendungsgebiet ist die ADT, gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid).

Unter konventioneller ADT ist die operative oder medikamentöse Kastration zu verstehen. Die operative Kastration erfolgt durch eine subkapsuläre Orchiektomie, die medikamentöse Kastration durch luteinisierende Hormon Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga oder Gonadotropin Releasing-Hormon (GnRH)-Antagonisten. Die Ausweitung der konventionellen ADT im Sinne einer Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) wird als maximale Androgenblockade (MAB) bezeichnet.

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 19.2.2017 gestellten Beratungsanfrage (Janssen-Cilag GmbH, 2017) fand am 9. März 2017 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Abirateron im zu bewertenden Anwendungsgebiet statt (2017-B-008). In dieser Beratung wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie „die konventionelle Androgendeprivation, gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid)“ festgelegt [1, 2].

Auf Nachfrage von Janssen-Cilag erläuterte die Geschäftsstelle des G-BA, dass die genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien ADT und MAB als gleichwertig anzusehen seien und der pharmazeutische Unternehmer daraus frei wählen könne. Janssen-Cilag stellt in diesem Nutzendossier den Zusatznutzen von Abirateron (P/P) gegenüber der alleinigen konventionellen ADT (LHRH-Agonisten, -Antagonisten oder chirurgische subkapsuläre Orchiektomie) dar.

Die Feststellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA bezieht sich ursprünglich auf den von Janssen-Cilag zum Zeitpunkt der Beratungsanfrage antizipierten Wortlaut des

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesem Nutzendossier vereinfacht von Abirateron gesprochen. Gemeint ist damit durchgängig Abirateronacetat.

Anwendungsgebietes („*Behandlung von high risk Patienten mit neu diagnostiziertem metastasiertem hormonnaivem Prostatakarzinom*“). Die EMA hat am 12.10.2017 mit der „positive opinion“ des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [3] und am 12.10.2017 mit der Genehmigung für eine Änderung eine Zulassung nach Typ 2 (Type II Variation) [4] eine Zulassung für die Behandlung des *neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC)* bei erwachsenen Männern erteilt. Dies entspricht dem vom GBA im Beratungsgespräch in Hinblick auf die Studienpopulation empfohlenen Wortlaut. Der G-BA wurde über die angepasste Formulierung informiert.

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 entnommen [5]. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde aus der Niederschrift des G-BA-Beratungsgesprächs (2017-B-008) zitiert [1].

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-008, Abirateronacetat zur Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit neu-diagnostiziertem, metastasierten, hormonnaiven Prostatakarzinom.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2017): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 0.5.0; AWMF-Registernummer: 043/022OL. [Zugriff: 03.11.2017]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/prostatakrebs-vers5-konsultation-lang.pdf>.
3. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2017): Summary of positive opinion Zytiga. [Zugriff: 26.10.2017]. URL: www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500236610.
4. European Medicines Agency (EMA) (2017): CHMP extension of indication variation assessment report. Stand: 12.10.2017. Report No.: EMA/CHMP/644246/2017.
5. Janssen-Cilag International NV (2017): Abirateronacetat (ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten); Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <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.

Beschreibung der Erkrankung

Überblick

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit geschätzten 1,1 Millionen Neudiagnosen im Jahr 2012 das häufigste Krebsleiden bei Männern weltweit (15% aller Krebserkrankungen) [1]. Es stellt dabei die fünfthäufigste Todesursache des Mannes dar (im Jahr 2012 geschätzte 307.000 Todesfälle weltweit, 6,6% aller krebsbedingten Todesfälle unter Männern) [1]. In Deutschland wurde 2013 die Zahl der Männer mit neu diagnostiziertem PCa auf 59.617 geschätzt. Mit 13.408 Todesfällen im Jahr 2013 ist das PCa in Deutschland sogar die dritthäufigste Krebstodesursache [2].

Die genauen Ursachen für die Erkrankung sind nach wie vor weitgehend unbekannt. Das Risiko an einem PCa zu erkranken wird allerdings durch ethnische Zugehörigkeit, Lebensstil und genetische Faktoren beeinflusst [3, 4]. Vor allem aber spielt das Alter des Mannes eine zentrale Rolle: Das PCa ist typischerweise eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters und tritt insbesondere bei über 60-jährigen Männern auf. Unstrittig ist auch, dass Testosteron für das Wachstum des Tumors von großer Bedeutung ist. Man spricht deshalb auch von einem Hormon- oder Androgen-abhängig wachsenden Tumor.

Symptome

Das PCa nimmt häufig zunächst einen indolenten Verlauf. Erkrankungsbedingte Beschwerden werden oftmals erst in einem fortgeschrittenen Stadium vom Patienten wahrgenommen und vom Arzt diagnostiziert [5, 6]. Häufige Symptome von Männern mit PCa sind vermehrter Harnrang (Pollakisurie), schwacher Harnstrahl, vermehrte Anstrengung und/oder Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie bzw. Algurie) und das Gefühl einer nicht vollständigen Entleerung der Blase [5].

Im weiteren Verlauf der Erkrankung verschlimmern sich für gewöhnlich diese Beschwerden. Weitere Symptome kommen hinzu und beeinträchtigen zunehmend die Lebensqualität des Patienten [5]. Das ist insbesondere bei vorliegender Metastasierung der Fall, wobei die Symptome maßgeblich vom Ort und vom Ausmaß der Metastasierung abhängen.

Knochen sind mit etwa 70 – 90% der häufigste Ort der Fernmetastasierung [7]. Daher äußert sich das metastasierte Stadium häufig durch starke Knochenschmerzen. Durch Affektion von Nervenleitbahnen können die Metastasen auch Taubheit oder Schwäche hervorrufen [8, 9]. Im metastasierten Stadium ist eine Heilung des Patienten nicht mehr möglich, d.h. er befindet sich in einer nicht-kurativen Therapiesituation [10].

Grundsätzlich kann das PCa sehr unterschiedliche Verläufe zeigen. Teils wächst der Tumor nur langsam, es gibt aber aggressivere Tumore, die schnell metastasieren, erhebliche Beschwerden für den Patienten verursachen und innerhalb weniger Jahre zum Tode führen können. Diese Patienten weisen ein deutlich höheres Risikoprofil auf als andere PCa-Patienten [11]. Aufgrund dieser unterschiedlichen Verläufe kommen beim PCa Systematiken zur Risikoklassifikation bei Patienten eine besondere Bedeutung zu.

Stadieneinteilung und Risikoklassifikation

Zur Stadieneinteilung und Risikoklassifikation beim PCa wurden verschiedene Systeme entwickelt. Ziel dieser Klassifizierungssysteme ist eine Vereinheitlichung bestimmter Patientengruppen hinsichtlich Prognose sowie eine Optimierung der Therapie. Aktuell werden vor allem die „Tumour Node Metastasis“ (TNM) Klassifikation von 2009 [12], die Gleason-Klassifizierung [13] sowie die Stadium-/Prognoseeinteilung der Union for International Cancer Control (UICC) verwendet [14].

Das TNM System beschreibt die Größe des Tumors, ob der Tumor die regionalen Lymphknoten befallen hat und ob Fernmetastasen vorliegen [12]. Ein Überblick über das TNM Klassifikationssystem findet sich in Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms [12]

T – Primär-Tumor	
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)
N – Regionale Lymphknotenmetastasen	
N0	keine Metastasen in benachbarten (regionären) Lymphknoten (Beckenlymphknoten)
N1	Metastasen in benachbarten Lymphknoten
M – Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen vorhanden M1a: Metastasen in nicht-benachbarten Lymphknoten M1b: Knochenmetastasen M1c: Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

Neben der TNM-Stadieneinteilung existiert zur Risikoklassifikation des PCa der sogenannte Gleason-Score. Dieser basiert auf einer histologischen (feingeweblichen) Beurteilung des Tumorgewebes. Die Abweichung der Gewebemuster von Tumorzellen zum Gewebemuster gesunder Prostatazellen wird in unterschiedliche Grade (1-5) eingeteilt. Da das PCa häufig uneinheitlich ist und deutlich unterschiedliche Areale aufweisen, werden zur Errechnung des Gesamt-Scores die Grade der zwei am häufigsten vorgefundenen Gewebemuster addiert. Je höher der Wert (Maximum: 10), desto ungünstiger die Prognose. Ein PCa liegt nach Übereinkunft von Experten erst ab einem Gleason-Score von sechs vor [13]. Dabei zeigen Patienten mit einem Gleason-Score von sechs eine so gute Prognose auf, dass es auch Meinungen gibt, diesen Wert überhaupt nicht als PCa zu klassifizieren [3]. Ein Gleason-Score von mindestens acht ist eines von drei Kriterien zur Definition einer Hochrisiko-Population im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe weiter unten im Abschnitt zur Charakterisierung der Zielpopulation).

Das TNM-Klassifikationssystem wird mit dem Gleason-Score und dem Prostata-spezifischen Antigen (PSA)-Wert zum so genannten UICC (Union for International Cancer Control) Stadien- und Prognosesystem kombiniert [14]. In diesem System werden die Tumorstadien in römischen Ziffern ausgedrückt, von I (am wenigsten fortgeschritten) bis IV (am weitesten fortgeschritten). Eine Übersicht des TNM-Klassifikationssystems findet sich in Tabelle 3-2.

Tabelle 3-2: UICC Stadien- und Prognosesystem des Prostatakarzinoms [14]

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

Charakterisierung der Zielpopulation

Abirateron ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (*androgen deprivation therapy*, ADT) [15]. Es handelt sich dabei zusammenfassend um PCa-Patienten, die vergleichsweise spät diagnostiziert werden, deren Erkrankung bei Diagnose bereits weit fortgeschritten ist und bei denen sich bereits Fernmetastasen gebildet haben. Einige dieser Patienten gehören zudem zu einer kleinen Hochrisikogruppe mit einem besonders aggressiven Tumor. Die Patienten sind unheilbar krank (nicht-kurative Behandlungssituation) und versterben in der Regel früh (im Median nach weniger als 3 Jahren [16]). Sie benötigen deshalb eine sofortige, effektive Behandlung. Im Folgenden wird diese Zielpopulation näher beschrieben.

Neu diagnostiziertes, metastasiertes, hormonsensitives PCa (mHSPC)

Wie beschrieben handelt es sich beim PCa um einen in aller Regel Androgen-abhängig wachsenden Tumor, d.h. männliche Sexualhormone wie Testosteron induzieren das weitere Tumorstadium. Dies wird therapeutisch genutzt, indem die Androgenbildung im Körper oder die Wirkung der Androgene an der Tumorzelle reduziert werden [17, 18]. Man spricht dabei von einer Kastration, die mittels einer konventionellen (medikamentösen oder chirurgischen) ADT erfolgen kann (zu den unterschiedlichen therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten im Detail siehe weiter unten).

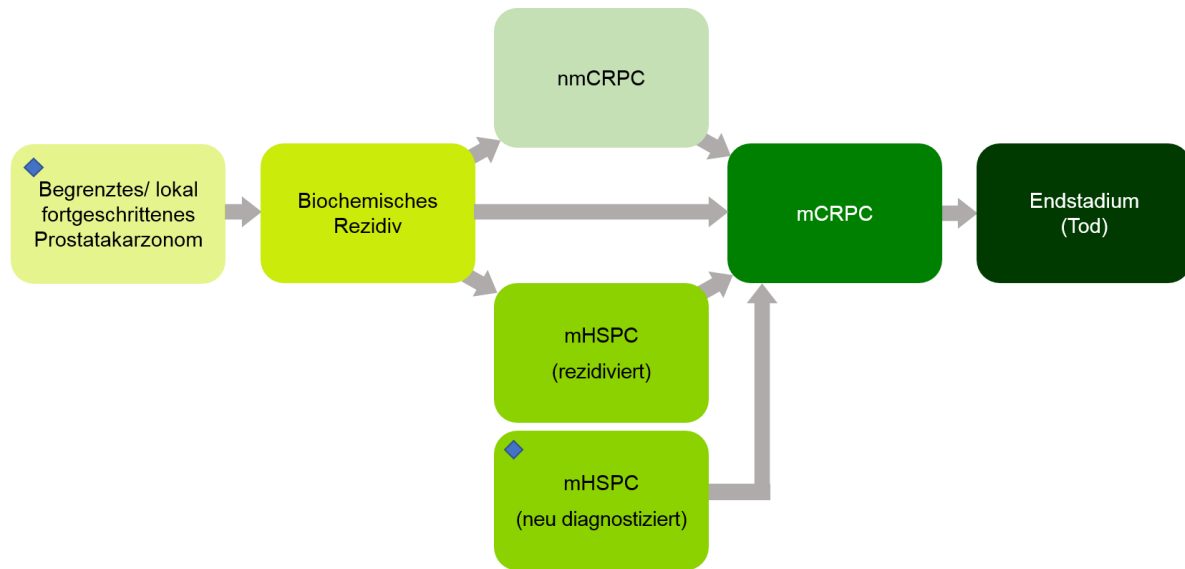
Als hormonsensitiv gilt ein Patient so lange, wie er unter der ADT keinen weiteren Krankheitsprogress erleidet. Sobald das Tumorstadium weiter fortschreitet, obwohl sich der Serumtestosteronspiegel weiterhin auf Kastrationsniveau befindet, ist das Stadium des CRPC (castration-resistant prostate cancer) erreicht [12, 19].

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen zwei Arten von mHSPC (siehe Abbildung 1):

- ein neu diagnostiziertes mHSPC: bereits bei Erstdiagnose des PCa liegen Fernmetastasen vor. Es erfolgt dann die Einleitung einer antihormonellen Therapie, auf welche die Patienten zunächst ansprechen und daher als hormonsensitiv gelten.
- ein rezidiertes mHSPC: Die Diagnose von Fernmetastasen erfolgt hier im Rahmen eines Rezidivs nach vorheriger lokaler Behandlung des Tumors. Die Diagnose des PCa liegt hier bereits länger zurück. Diese progredienten Patienten sind nicht Teil der Zielpopulation.

Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC versterben in der Regel deutlich früher. So war in einer kanadischen Studie, die zwischen 2008 und 2015 durchgeführt wurde, das durchschnittliche Gesamtüberleben (von Diagnose bis Tod) von Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasierten PCa gegenüber denen mit rezidiertem, metastasierten PCa deutlich verkürzt (5,73 Jahre vs. 9,55 Jahre) [20].

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Krankheitsverlaufs beim PCa.



◆ Erstmalige Diagnosestellung

mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom;
nmCRPC = nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom;
mHSPC = metastasiertes hormon-sensitives Prostatakarzinom

Hochrisikofaktoren

Je nach Vorhandensein von Hochrisikofaktoren variiert das mediane Überleben bei Patienten mit mHSPC zwischen 13 und 75 Monaten, was die besondere Bedeutung von Risikoklassifikationen für diese Patienten unterstreicht [21-24]. Drei Faktoren haben sich dabei als bedeutsam erwiesen: die Anzahl an Knochenmetastasen, das Vorhandensein von Viszeralmetastasen sowie die Höhe des Gleason-Score. Jeder dieser Faktoren ist mit einem reduzierten Überleben bzw. einer erhöhten Sterberate assoziiert, wie im Folgenden dargestellt wird:

In der Literatur zum mHSPC wird zwischen Patienten mit hoher und niedriger Metastasenlast unterschieden. Metastasenlast wird dabei definiert über die Anzahl der Knochenmetastasen sowie das Vorhandensein von Viszeralmetastasen, also über zwei der drei oben genannten Kriterien. In verschiedenen Studien wurde gezeigt, dass eine hohe Metastasenlast grundsätzlich mit Reduktionen im medianen Gesamtüberleben assoziiert ist [23, 25, 26]. In einer Studie war das Überleben von Patienten mit Viszeralmetastasen oder mindestens drei Knochenmetastasen um ca. sechs Jahre reduziert [23].

Ebenso ist ein hoher Gleason-Score bei Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC mit einem erhöhten Sterberisiko assoziiert. In einer Studie der South-West Oncology Group (SWOG 9346) wiesen mit ADT behandelte mHSPC-Patienten und einem Gleason-Score ≥ 8 ein um 58% erhöhtes Sterberisiko auf (HR: 1.58; 95% CI: 1.34, 1.87; $p < 0.0001$) [21]. Autoren einer zwischen 2002 und 2012 durchgeführten retrospektiven US-Studie berichteten zudem, dass ein Gleason-Score ≥ 8 mit einem deutlich erhöhten PCa-assoziierten Sterberisiko bei mHSPC-Patienten mit Knochenmetastasen verbunden ist (HR: 2.663; 95% CI: 1.421, 4.994; $p = 0.002$) [22].

Andere mögliche Risikofaktoren haben sich als für das mHSPC ungeeignet erwiesen. So wird bspw. ein hoher PSA-Wert beim mHSPC - anders als beim lokalisierten- oder metastasierten, karstrationsresistenten PCa - nicht als unabhängiger Prognosefaktor angesehen [21, 22, 27, 28]. Zerebrale Metastasen, die insbesondere beim Lungen- und Mammakarzinom sowie beim malignen Melanom einen häufigen Metastasierungstyp und einen potentiellen Risikofaktor darstellen, sind beim PCa äußerst selten (Inzidenz: $< 1\%$) und eignen sich daher nicht für eine praxisnahe Risikoklassifikation [29-32].

Auf den oben genannten Daten aufbauend haben Fizazi et al. den Begriff „Hochrisiko“ beim mHSPC als das Vorliegen von mindestens zwei der folgenden drei hochrelevanten prognostischen Faktoren definiert [16]:

- ≥ 3 Läsionen im Knochenscan (Szintigramm)
- Vorhandensein von messbaren Viszeralmetastasen im Computertomogramm oder MRT
- Gleason-Score ≥ 8

Diese Risikofaktoren weisen in der Zusammenschau aller Daten die beste Evidenz für die Definition einer Hochrisiko-Gruppe bei Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC auf. Die

Prognose für diese Patienten ist dabei äußerst ungünstig. So beträgt das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC unter einer konventionellen ADT-Therapie trotz verfügbarer Folgetherapien im mCRPC nur knapp 35 Monate [16].

Morbidität & gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben der deutlich reduzierten Lebenserwartung birgt das neu diagnostizierte mHSPC auch ein hohes Risiko für krankheitsbedingte Beschwerden im weiteren Krankheitsverlauf - mit entsprechenden Folgen für den Patienten. So zeigten sich in einer retrospektiven Kohortenanalyse von neu diagnostizierten, metastasierten Patienten bei 78% aller Patienten im weiteren Verlauf lokale/regionale Komplikationen. Die drei häufigsten lokalen/regionalen Komplikationen waren Schmerzen im Bereich des kleinen Beckens (45%), Schmerzen beim Wasserlassen (39%) und Harnverhalt (29%). 43% aller Patienten mussten aufgrund von lokaler/regionaler Komplikationen stationär aufgenommen werden [33].

Skelettbezogene Komplikationen aufgrund von Knochenmetastasen finden sich bei etwa 40% aller Patienten mit neu diagnostiziertem, metastasierten PCa; schwerwiegende Komplikationen wie Knochenfrakturen aufgrund von Knochenmetastasen oder eine resultierende Rückenmarkskompression wurden in einer amerikanischen Studie bei 20% und 17% der Patienten beobachtet [34].

Die Krankheitssymptomatik bleibt nicht ohne Auswirkung auf die Lebensqualität der Patienten. So hat eine multizentrische US-Studie gezeigt, dass der Progress vom mHSPC in das mCRPC mit einer Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit dem EORTC-QLQ-C30) assoziiert ist [35].

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es sich bei der Zielpopulation um eine eng umgrenzte Gruppe von besonders schwer erkrankten Menschen in einer nicht-kurativen Therapiesituation handelt, bei denen die Erkrankung schnell voranschreitet und die in der Regel früh versterben. Sie benötigen deshalb dringend eine sofortige, effektive Behandlung.

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.

Da das Wachstum von PCa maßgeblich durch männliche Sexualhormone (Androgene, z.B. Testosteron) gefördert wird, ist das Therapieziel eine Unterdrückung der Androgenbildung, um die weitere Ausbreitung des Tumors zu verhindern. Diese Unterdrückung kann dabei entweder mit Medikamenten oder durch die operative Entfernung der Hoden geschehen. Die Kastration kann ggf. noch mit einem Anti-Androgen kombiniert werden, diese Kombination wird auch maximale Androgenblockade (MAB) genannt (für eine Übersicht aller zugelassenen Wirkstoffe siehe Modul 2, Tabelle 3-3).

Diese Therapien haben gemeinsam, dass sie die Androgenproduktion im Körper nur unvollständig unterbinden. Geringe Mengen an Androgenen werden weiterhin produziert, z.B. in der Nebenniere oder im Tumorgewebe selbst. Gleichzeitig werden viele Prostatatumore im weiteren Verlauf der Erkrankung zunehmend unabhängig vom den Androgenen, und es genügen schon sehr niedrige Androgenspiegel, damit der Tumor weiterwächst. Für die Patienten ist deshalb ein Fortschreiten (Progress) der Erkrankung nur eine Frage der Zeit und erfolgt bei Patienten mit mHSPC für gewöhnlich nach ca. zwei Jahren, bei Patienten mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-mHSPC im Median nach bereits 15 Monaten. Die Hälfte dieser Patienten lebt nicht mehr länger als 35 Monate [16, 36].

In Ermangelung alternativer Therapien hat man in jüngster Zeit eine frühe Chemo-Hormontherapie bei diesen Patienten erprobt. Diese ist aber nicht zugelassen, und hat die typischen Nebenwirkungen einer zytotoxischen Therapie wie Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall; insbesondere aber auch ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen wie neutropenisches Fieber bis hin zu therapiebedingten Todesfällen [25, 26, 37].

Diese unzureichende Behandlungssituation spiegelte sich bislang auch in den Leitlinien wieder. Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) hat mit der Version 4.0 (2016) [8] erstmalig Patienten mit mHSPC und gutem Allgemeinzustand (ECOG-PS Status von 0 – 1) zusätzlich zur Androgendeprivation eine Hormon-Chemotherapie mit Docetaxel empfohlen (Empfehlungsgrad B, Level of Evidence 1+). Verbunden ist dies mit einer starken Empfehlung für eine ausführliche Aufklärung des Patienten (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 4). Patienten sollen gemeinsam mit dem aufklärenden Arzt die schwierige Frage der Risikoabwägung entscheiden. Die in der Leitlinie aufgeführten typischen und häufigen Nebenwirkungen von kombinierter Chemotherapie sollen dem Patienten vermittelt werden [8].

Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung in Frage kommen (ECOG-PS ≥ 2), soll eine alleinige ADT empfohlen werden (Empfehlungsgrad A, Level of Evidence 1++). Die

Androgendeprivation kann dabei medikamentös oder operativ erfolgen. Die medikamentöse Androgendeprivation kann als Monotherapie (ggf. intermittierend) oder als maximale Androgenblockade (MAB) erfolgen. Allerdings kommt die S3-Leitlinie unter Heranziehung dreier weiterer nationaler und internationaler Leitlinien zu dem Schluss, dass die MAB aufgrund des geringen Überlebensvorteils bei gleichzeitigen Hinweisen auf eine gesteigerte Toxizität nicht als Therapie erster Wahl eingesetzt werden soll [8].

Zu sehr ähnlichen Empfehlungen der Therapie von Patienten mit mHSPC wie die deutsche S3-Leitlinie [8] kommen auch die Leitlinien der DGHO [38], EAU [12] und ESMO [39]. Nach kürzlich erfolgten Aktualisierungen sprechen dabei sowohl die S3-Leitlinie (Konsultationsfassung) [40] als auch die ESMO-Leitlinie („eUpdate, 28.9.2017; [41]) bereits jetzt auch Empfehlungen für Abirateron aus. Eine vollständige Übersicht findet sich in Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3: Leitliniensynopse mit Empfehlungsgraden

Behandlung	DGU	DGHO	EAU	ESMO
ADT + Abirateron	1+/B			1/A
ADT + Docetaxel	1+/B		1a/A	1/A ⁵
ADT (medikamentös oder chirurgisch)	1++/A ¹	N/A ²	A ³	1/A
intermittierende ADT			1b/B ⁴	

1) Patienten, die nicht für eine Kombinationsbehandlung ADT + Docetaxel in Frage kommen

2) Empfehlung ohne Empfehlungsgrad

3) Patienten, die nicht für eine Chemotherapie in Frage kommen oder primär progredient sind

4) Asymptomatische Patienten mit sehr gutem PSA-Ansprechen

5) Patienten, die für eine Chemotherapie in Frage kommen

Therapieoptionen für einen umfangreicheren Testosteronentzug mit in etablierten Laborverfahren nicht mehr messbaren Testosteronwerten standen bislang erst nach einem Progress d.h. für Patienten mit metastasierten, kastrationsresistenten PCa (mCRPC) zur Verfügung. Es bestand also eine große Behandlungslücke, die nun mit Abirateron geschlossen wird.

Deckung des therapeutischen Bedarfs

Die oben skizzierte Behandlungslücke soll durch den Androgen-Biosyntheschemmer Abirateron gedeckt werden. Er soll in erster Linie das Gesamtüberleben der Patienten bei einer guten Verträglichkeit der Therapie verbessern, die Krankheitssymptomatik hinauszögern und damit die Lebensqualität der Patienten erhalten.

Wie in Modul 2 beschrieben, unterdrückt Abirateron aufgrund seines Wirkmechanismus die Androgen-Biosynthese und damit die Testosteronproduktion in allen drei Bereichen des Körpers, die für die Androgenproduktion des PCa in Frage kommen: im Hoden, in den Nebennieren sowie in den Prostata-Tumorzellen selbst. Damit blockiert Abirateron die Androgenproduktion umfangreicher als die konventionelle Kastration [42-44].

Die Überlegenheit dieses umfangreicheren Androgenentzuges gegenüber der Kastration wurde bereits – ebenso wie das günstige Nebenwirkungsprofil von Abirateron - in zwei späteren Therapielinien (im kastrationsresistenten Stadium, mCRPC) gezeigt und durch den G-BA in zwei positiven Nutzenbeschlüssen bestätigt [48-51]. Im mCRPC hat Abirateron bereits heute einen hohen Stellenwert in der Versorgung.

Mit der Indikationserweiterung ist es nun möglich, neu diagnostizierte Hochrisikopatienten mit einer besonders schlechten Prognose frühzeitiger mit dieser hochwirksamen Hormontherapie zu behandeln. Dabei haben zwei große internationale randomisierte, kontrollierte Studien – eine Zulassungsstudie von Janssen-Cilag sowie eine externe Studie - unabhängig voneinander den früheren Einsatz von Abirateron bei diesen Patienten untersucht und mit einer bemerkenswerten Konsistenz der Ergebnisse die Vorteile dieser Therapie aufgezeigt.

Den Beitrag von Abirateron zur Deckung des therapeutischen Bedarfs bei diesen Patienten wird auch von der deutschen Fachgesellschaft DGU sowie der europäischen ESMO gesehen, die Abirateron im September [40] bzw. Oktober 2017 [41] als Empfehlung in die entsprechenden Leitlinien aufgenommen haben.

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 existiert derzeit in Deutschland nicht. Auch andere Datenquellen, die vollständige Informationen über die Inzidenz und Prävalenz des PCa in Deutschland geben, sind nicht vorhanden. Daher ist es nur möglich, sich der Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet über eine Schätzung zu nähern.

Das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin führt anonymisierte Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister auf Bundesebene zusammen. Es schätzt und analysiert die Zahl jährlich neu aufgetretener Krebserkrankungen und berechnet weitere epidemiologische Maßzahlen sowie Trends. Das ZfKD stellt Hochrechnungen für die Inzidenz und Prävalenz des PCa (ICD-10 C61) für Deutschland zur Verfügung [45].

Inzidenz

Bereits seit den frühen 1980er Jahren ist ein Anstieg der Erkrankungsraten festzustellen, der größtenteils auf die inzwischen frühere und häufigere Diagnose vieler Prostatakarzinome durch den PSA-Test als Früherkennungsmethode zurückgeführt wird. Seit dem Jahr 2000 haben die Neuerkrankungen in der Indikation PCa besonders stark, um ca. 50%, zugenommen. Dieser starke Anstieg der Jahre bis 2007 scheint ab dem Jahr 2008 jedoch weniger stark zu verlaufen (Tabelle 3-4). Dies könnte auf eine zunächst steigende, zuletzt aber wahrscheinlich stagnierende Nutzung des PSA-Tests zurückzuführen sein [46].

Tabelle 3-4: Inzidenzraten 1999-2013 ICD-10 C61 (Prostata) [45]

Jahr	rohe Rate	ESR*	WSR**
1999	100,2	88	56,6
2000	107,5	91,7	59,2
2001	118,7	98,2	63,8
2002	141,2	113,8	74,9
2003	152,6	120,4	79,6
2004	151,8	116,7	77,3
2005	152,3	114,2	75,8
2006	161,7	118,6	78,8
2007	168,5	121	80,6
2008	168,3	118,4	78,9

2009	164,4	113,4	75,7
2010	168,6	114,2	76,3
2011	170,8	113,8	75,9
2012	163,1	107,1	71,5
2013	151,1	98	65,2

jährliche Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner

*altersstandardisiert nach Europastandard

**altersstandardisiert nach Weltstandard

Das PCa ist grundsätzlich eine Erkrankung des hohen Lebensalters und die Anzahl der Neuerkrankungen schwankt entsprechend altersabhängig. Im Jahr 2013 wurden die meisten Neuerkrankungen mit 14.727 Fällen bei den 70-74-Jährigen diagnostiziert. Bei den 65-69-Jährigen lag die Inzidenz der Erkrankung bei 9.778, wohingegen bei den 35-39-Jährigen die niedrigste Inzidenz mit lediglich sechs Fällen auftrat (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Fallzahl Neuerkrankungen 1999-2013 ICD-10 C61 (Prostata) [45]

Jahr	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85+	Gesamt
1999	6	30	264	577	3019	6664	7692	8365	6536	3064	3918	40.135
2000	1	63	260	703	2791	7115	8718	9388	6887	3401	3758	43.085
2001	6	42	326	838	2729	8352	10115	10108	7662	3839	3685	47.702
2002	16	54	390	1221	3448	10626	12357	12305	8541	4513	3420	56.891
2003	13	70	416	1393	4135	10911	14384	12820	9518	4939	2972	61.571
2004	5	51	456	1508	4078	10345	14770	12403	9690	5169	2760	61.235
2005	7	67	468	1626	3923	9442	15130	12773	9923	5128	2964	61.451
2006	10	90	538	1722	4382	8980	16370	13884	10605	5238	3356	65.175
2007	14	109	547	1786	4692	8733	17035	15081	10684	5509	3701	67.891
2008	12	82	571	1881	4777	8375	16363	15698	10266	5892	3796	67.713
2009	10	75	620	1788	4584	8163	15219	16123	9719	5778	3903	65.982
2010	10	100	716	1979	4813	8359	14163	17081	10310	6059	4006	67.596
2011	7	102	690	2080	4761	8581	12433	17361	10743	6158	3987	66.903
2012	5	89	656	1978	4568	8396	11202	16499	10942	5898	3873	64.106
2013	6	68	614	1964	4362	7781	9778	14727	10729	5445	4143	59.617

Prävalenz

Angaben zur Prävalenz des PCa in Deutschland werden für die Jahre 2004 bis 2013 ebenfalls durch das RKI bereitgestellt. Die Entwicklung der Prävalenz des PCa verhält sich äquivalent zur Entwicklung der Inzidenz. Nach einem starken Anstieg der 1-Jahres Prävalenz bis 2007 fiel die Prävalenz im Jahr 2013 auf 57.198 Fälle und damit unter das Niveau von 2004 (58.980 Fälle) (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prävalenz für Deutschland 2004-2013 ICD-10 C61 (Prostata) [45]

Jahr	1-Jahres Prävalenz (Gesamt)	5-Jahres Prävalenz (Gesamt)
2004	58980	235861
2005	59169	251855
2006	62755	267051
2007	65345	277130
2008	65112	282466
2009	63413	285879
2010	64935	290499
2011	64238	291296
2012	61546	287314
2013	57198	279451

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 Berechnung der Inzidenz und Prävalenz für die nächsten fünf Jahre ist mit einer großen Unsicherheit verbunden, da keine ausreichende Datenbasis zur Verfügung steht, aus der sich eine eindeutige Ableitung ergibt. Basierend auf den Daten zur Inzidenz und Prävalenz des RKI ist daher kein eindeutiger Trend für die Populationsentwicklung abzuleiten. Auch anhand einer orientierenden Literaturrecherche konnten keine relevanten Quellen für eine Prognose der nächsten fünf Jahre identifiziert werden. Daher wird der Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz von 2008 bis 2013 für die Projektion der nächsten 5 Jahre angenommen (

Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Entwicklung der Patientenzahlen für die Indikation PCa (ICD-10 C61) in den nächsten 5 Jahren

Jahr	Inzidenz	1-Jahres Prävalenz	5-Jahres Prävalenz
2008	67.723	65.112	282.466
2009	65.985	63.413	285.879
2010	67.597	64.935	290.499
2011	66.905	64.238	291.296
2012	64.108	61.546	287.314
2013	59.621	57.198	279.451
Mittelwert (2008-2013)	65.323^a	62.740^b	286.151^c
2017	65.323	62.740	286.151
2018	65.323	62.740	286.151
2019	65.323	62.740	286.151
2020	65.323	62.740	286.151
2021	65.323	62.740	286.151
2022	65.323	62.740	286.151

a) Mittelwert der Jahresinzidenzen von 2008-2013

b) Mittelwert der Jahresprävalenzen von 2008-2013

c) Mittelwert der 5-Jahresprävalenzen von 2008-2013

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). 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)
Abirateron	2.138 (1.725 – 2.551)	1.839 (1.484 – 2.194)*
*Entspricht 86,0% aller Patienten in der Zielpopulation.		

Die ermittelten Daten der Gesamtzahl Patienten und der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für den Jahreszeitraum 2017 (Tabelle 3-8) wurden auf Basis der Internetseite des Informationssystems der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [47], sowie der vom G-BA empfohlenen Quelle (Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln) [48] ermittelt. 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 der Zielpopulation ausschließlich um neu diagnostizierte Patienten handelt, wird für die Ableitung der Zielpopulation ein Inzidenz-basierter Ansatz gewählt. Ein Prävalenz-basierter Ansatz würde hier zu einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation führen. Im Folgenden wird deshalb die Jahresinzidenz hergeleitet.

Bei der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits Fernmetastasen aufweisen und hormonsensitiv sind. Innerhalb dieser Population beschränkt sich die Zielpopulation noch einmal auf diejenigen Patienten, bei denen eine Konstellation von Hochrisikofaktoren vorliegt.

Folgende Schritte werden deshalb zur Herleitung der Zielpopulation unternommen:

1. Herleitung des Anteils von Patienten mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose an der Gesamtinzidenz.
2. Herleitung des Anteils von Patienten mit „Hochrisikofaktoren“ an Patienten mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose aus 1.)
 - a. Herleitung des Anteils von Patienten mit Hochrisiko-Profil nach Fizazi et al. [16]
 - b. Alternative Herleitung des Anteils von Patienten mit hoher Tumorlast
3. Bestimmung des GKV-Anteils der Zielpopulation aus 2a.) und 2b.)

1. Herleitung des Anteils Patienten mit Fernmetastasen an Gesamtinzidenz

Im Zuge einer orientierenden Literaturrecherche konnten zwei Quellen identifiziert werden, die Angaben zum Anteil der Patienten mit Fernmetastasen bei Neudiagnose in Deutschland enthalten. Dabei handelt es sich um den Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. [49] und um den Bericht über das Landeskrebsregister Baden-Württemberg [50]. Der Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. betrachtet die im Zertifizierungssystem der Deutschen Krebsgesellschaft zertifizierten Prostatakrebszentren. Grundlage für die Ergebnisse im Bericht ist der Kennzahlenbogen, der Teil des Erhebungsbogens in den Prostatakrebszentren ist [49]. Der Bericht bezieht sich auf das Kennzahlenjahr 2015. Der genannte Bericht des Landeskrebsregisters Baden-Württemberg bezieht sich hingegen auf die Diagnosejahre 2012 und 2013. Da seit Oktober 2011 in Baden-Württemberg eine flächendeckende Meldepflicht besteht, müssen alle Ärzte in Baden-Württemberg Diagnose, Therapie und Verlauf einer Krebserkrankung an das Krebsregister Baden-Württemberg melden [50].

Beide Quellen geben jeweils an, wie viele PCa-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits Fernmetastasen aufweisen (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anteil PCa-Patienten mit Fernmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Quelle/ Bezugsjahr	Anzahl neu diagnostizierter Patienten mit Fernmetastasen in Bezug auf alle neu diagnostizierten PCa-Patienten	Anteil neu diagnostizierter PCa-Patienten auf alle neu diagnostizierten PCa Patienten%
Jahresbericht DKG 2017 (Auditjahr 2016/ Kennzahlenjahr 2015) [49]	1.149 von 20.643	5,57%
Bericht Krebsregister BWB (Berichtsjahre 2012/ 2013) [50]	449 von 6.420*	7%
Gewichteter Mittelwert		5,9%

* Summe aller Fälle mit keinen fehlenden Angaben zur Metastasierung in 2012 und 2013

Basierend auf dem gewichteten Durchschnittswert der beiden Quellen liegt der Anteil der fernmetastasierten PCa-Patienten an allen neu diagnostizierten PCa-Patienten zum Zeitpunkt der ersten Diagnosestellung bei 5,9%.

Legt man die Inzidenzschätzung aus Abschnitt 3.2.3 zugrunde, beträgt die Anzahl der Patienten mit neu diagnostiziertem und fernmetastasiertem Prostatakarzinom n=3.854 (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Neu diagnostizierte metastasierte PCa Patienten

Patientenpopulation	Anteile in %	Inzidenz
Neu diagnostizierte PCa-Patienten in der Gesamtbevölkerung (siehe Hochrechnung für das Jahr 2017 in Tabelle 3-7)	100%	65.323
1) Patienten mit Fernmetastasen bei Neudiagnose (Gewichteter Mittelwert aus Tabelle 3-9)	5,9%	3.854

2. Herleitung des Anteils Patienten mit „Hochrisikofaktoren“ an Patienten mit Fernmetastasen bei Neudiagnose

Im zweiten Schritt zur Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ist der Anteil der Hochrisiko-Patienten zu bestimmen.

2a) Herleitung des Anteils von Patienten mit Hochrisiko-Profil nach Fizazi et al. [16]

Nach der Definition von Fizazi et al. müssen für ein Hochrisiko-Profil zwei der folgenden drei prognostischen Faktoren vorliegen:

- ≥ 3 Knochenmetastasen
- Vorhandensein von messbaren Viszeralmetastasen
- Gleason score ≥ 8

Zur Herleitung des Anteils der Hochrisikopatienten erfolgte eine Datenanalyse des UroCloud-Registers [51] auf Basis der in Fizazi et al. verwendeten Hochrisiko-Definition [16]. Die „UroCloud“ (<https://www.urocloud.de/>) ist ein deutschlandweites Register, das von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. unterstützt wird, um die Versorgungsrealität der häufigsten urologischen Erkrankungen abzubilden. Insgesamt berichten 40 Kliniken und mehr als 300 behandelnde Ärzte in das Register, welches aktuell 16.500 Patienten mit PCa umfasst.

Bei der Registerdatenbankabfrage wurde vereinfachend angenommen, dass neu diagnostizierte Patienten als hormonnaiv gelten. Darüber hinaus durften die Patienten keine vorherigen PCa Therapien aufweisen. Lediglich eine maximal dreimonatige ADT Therapie war erlaubt. Fernmetastasen mussten über die Bildgebung (Knochenszintigraphie, MRT, CT) bestätigt sein und innerhalb von drei Monaten nach der Erstdiagnose auftreten.

Der Anteil der Patienten mit Hochrisikofaktoren und Fernmetastasen betrug in Bezug auf alle neu diagnostizierten PCa Patienten bei dieser Registerdatenbankabfrage 2,64% (neu diagnostizierte PCa gesamt n=10.925; mHNPC high-risk n=288) [51].

Da der Anteil von 2,64% sowohl das Kriterium Hochrisiko als auch das Kriterium Fernmetastasen beinhaltet, stellt dieser Anteil eine Teilmenge aus der metastasierten Population in Schritt 1 (5,9%) dar. Damit beträgt der Anteil von Patienten mit Hochrisikofaktoren am Anteil von Patienten mit Fernmetastasen bei Neudiagnose 44,75% (2,64%/ 5,9%) (Tabelle 3-11).

Mögliche Limitationen des beschriebenen Verfahrens könnten in der nicht deutlichen Repräsentativität des UroCloud-Registers für den Versorgungsalltag liegen. Darüber hinaus liegen keine Informationen über den Anteil fehlender Daten im Register vor. Trotz dieser bestehenden Limitationen wird auf die Berechnungen auf Basis des UroCloud-Registers zurückgegriffen. Sie soll aber im Folgenden um einen alternativen Ansatz ergänzt werden.

Tabelle 3-11: Anzahl high-risk PCa Patienten bezogen auf alle neu diagnostizierten und metastasierten Patienten

Patientenpopulation	Anteile in %	Inzidenz
Anzahl neu diagnostizierter PCa-Patienten in der Gesamtbevölkerung (siehe Hochrechnung für das Jahr 2017 in Tabelle 3-7)	100%	65.323
1) Anzahl Patienten mit Fernmetastasen bei Neudiagnose (Gewichteter Mittelwert aus Tabelle 3-9)	5,9%	3.854
2a) Anzahl Hochrisiko-PCa-Patienten nach Fizazi et al. [16] bezogen auf alle neu diagnostizierten und metastasierten Patienten (2,64%/ 5,9%)	44,75%	1.725

2b) Herleitung Anteil Patienten mit hoher Tumorlast

Neben der Hochrisiko-Definition von Fizazi et al. [16] findet man in der Literatur die hohe Tumorlast als eine alternative mögliche Hochrisikostratifikation. Da hohe Tumorlast als Stratifizierung bereits in klinischen Studien angewandt wurde und entsprechend Daten existieren, wird im Folgenden die hohe Tumorlast als eine alternative Herleitung der Populationsgröße herangezogen.

Für die hohe Tumorlast im mHSPC findet sich in der Literatur folgende Definitionen:

- ≥ 4 Knochenmetastasen, davon ≥ 1 außerhalb der Wirbelkörper oder das Vorhandensein von Viszeralmetastasen [25, 26]

Ausgehend von den beiden Definitionen für Hochrisikofaktoren ist die von Fizazi et al. verwendete Definition von Hochrisiko nahezu eine Teilpopulation der hohen Tumorlast-Definition. Zwar führt Fizazi et al. im Gegensatz zur hohen Tumorlast-Definition lediglich 3 statt 4 Knochenmetastasen als Kriterium auf, jedoch wird bei Fizazi et al. ein Gleason Score ≥ 8 als zusätzliches Kriterium gefordert. Darüber hinaus kann davon ausgegangen werden, dass Patienten in diesem Anwendungsgebiet gewöhnlich mehr als 4 Knochenmetastasen aufweisen. Die Zulassungsstudie Latitude von Abirateron für dieses Anwendungsgebiet verwendet die Kriterien von Fizazi et al. als Hochrisiko-Definition. Über 60% der Patienten in der Latitude-Studie hatten mehr als 10 Knochenmetastasen. Des Weiteren hatten 97% aller Patienten einen Gleason Score ≥ 8 . Somit ist von einer weitestgehend überlappenden Population zwischen Fizazi et al. und hoher Tumorlast auszugehen.

Um angesichts der bestehenden Limitationen bei der Herleitung der Populationsgröße gemäß der Hochrisiko-Definition nach Fizazi et al. einen alternativen Herleitungsansatz für den Anteil

an Hochrisikopatienten zu finden, wird im Folgenden die Zielpopulation mit hoher Tumorlast hergeleitet.

Zur Herleitung des von Anteils Patienten mit hoher Tumorlast werden die Studiendaten der CHAARTED-Studie, GEFUG-AFU15-Studie [52] und von Francini et al. [53] herangezogen (Tabelle 3-12):

In der CHAARTED-Studie wurden Patienten mit einer gesicherten metastasierten PCa-Diagnose eingeschlossen. Die Patienten wurden unterteilt in „de novo“ (neu diagnostiziert) und „prior local treatment“ (d.h. rezidiertes mHSPC). Der Anteil der Patienten mit hoher Tumorlast, bezogen auf die „de novo“-Population betrug hier 73,22% (n=421/ 575) [52]. In der GETUG-AFU15 Studie wurden ebenfalls metastasierte PCa Patienten untersucht. Der Anteil an Patienten mit hoher Tumorlast betrug in der GETUG-AFU15 Studie bezogen auf die „de novo“-Population insgesamt 56,25% (n=153 von N=272) [52]. Francini et al. analysierte in einer retrospektiven Kohortenstudie metastasierte PCa Patienten hinsichtlich der Unterscheidung zwischen „de novo“ bzw. vortheraPIert und hoher bzw. geringer Tumorlast. Insgesamt betrug der Anteil von Patienten mit hoher Tumorlast an der gesamten „de novo“ - Population 60,66% (n=148 von N=244).

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten mit hoher Metastasenlast bei Neudiagnose

Patientenpopulation	Anzahl Patienten mit hoher Metastasenlast und neu diagnostizierte Patienten/ Gesamtstudienpopulation	Prozentualer Anteil
CHAARTED-Studie [52]	421/ 575*	73,22%
GETUG-AFU15-Studie [52]	153/ 272*	56,25%
Francini et al. 2017 [53]	148/ 244*	60,66%
Gewichteter Mittelwert	722/ 1091*	66,18%

*Anzahl Patienten mit hoher Tumorlast/ Anzahl Gesamt de novo Patienten

Basierend auf den zur Verfügung stehenden Angaben zum Anteil der Patienten mit hoher Tumorlast aus den oben genannten Studien konnte ein gewichteter Mittelwert von 66,18% berechnet werden (Tabelle 3-12). Eine mögliche Limitation der Daten besteht insoweit, als dass es sich bei den Anteilen um Patientenpopulationen aus klinischen Studien handelt und die epidemiologische Realität verzerrt abgebildet wird.

Tabelle 3-13: Herleitung der Patienten mit hoher Metastasenlast bei Neudiagnose

Patientenpopulation	Anteile in %	Inzidenz
Anzahl neu diagnostizierter PCa-Patienten in der Gesamtbevölkerung (siehe Hochrechnung für das Jahr 2017 in Tabelle 3-7)	100%	65.323
1) Anzahl Patienten mit Fernmetastasen bei Neudiagnose (Gewichteter Mittelwert aus Tabelle 3-9)	5,9%	3.854
2a) Anzahl Hochrisiko-PCa-Patienten (<i>nach Fizazi</i>) bezogen auf alle neu diagnostizierten und metastasierten Patienten (2,64%/ 5,9%) (aus Tabelle 3-11)	44,75%	1.725
2b) Anzahl PCa-Patienten mit hoher Tumorlast bezogen auf alle neu diagnostizierten und metastasierten Patienten	66,18%	2.551

Auf Basis der Hochrisiko Definition von Fizazi et al. und der hohen Tumorlast Definition aus drei klinischen Studien konnte eine Unter- und Obergrenze abgeleitet werden. Damit ergibt sich eine Spanne von 1.725 bis 2.551 Patienten (Tabelle 3-13).

3. Bestimmung des GKV-Anteils der Zielpopulation

Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl neu diagnostizierter metastasierter PCa Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Hochrisikofaktoren

Patientenpopulation	Anteile in %	Inzidenz
Anzahl neu diagnostizierter PCa-Patienten in der Gesamtbevölkerung (siehe Hochrechnung für das Jahr 2017 in Tabelle 3-7)	100%	65.323
2) Anzahl Patienten mit Fernmetastasen bei Neudiagnose (Gewichteter Mittelwert aus Tabelle 3-9)	5,9%	3.854
2a) Anzahl Hochrisiko (Fizazi)-PCa-Patienten bezogen auf alle neu diagnostizierten und metastasierten Patienten (2,64%/ 5,9%) (aus Tabelle 3-11)	44,75%	1.725
2b) Anzahl PCa-Patienten mit hoher Tumorlast bezogen auf alle neu diagnostizierten und metastasierten Patienten (aus Tabelle 3-13)	66,18%	2.551
3a) GKV-Anteil: neu diagnostizierte, metastasierte, Hochrisiko (Fizazi)-Patienten (aus Tabelle 3-8)	86,0%	1.484
3b) GKV-Anteil: neu diagnostizierte, metastasierte, hohe Tumorlast Patienten (aus Tabelle 3-8)	86,0%	2.194
Mittelwert (Spanne) für Zielpopulation aus 3a) und 3b)		1.839 (1.484 – 2.194)

In Tabelle 3-14 werden sowohl die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation als auch die Patienten in der GKV-Population angegeben.

Der Anteil der GKV-Population liegt bei 86,0%, basierend auf 70,7 Millionen [48] GKV-Versicherten (Stand Juni 2016) bei einer Bevölkerungszahl von 82,2 Millionen (Stand 31.12.2015) in Deutschland [47].

Daraus ergeben sich in der Zielpopulation im Mittel 1.839 Patienten, mit einer Spanne von 1.484 bis 2.194 Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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
Abirateron	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	Erheblicher Zusatznutzen	1.839 (1.484 – 2.194)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 Abirateron 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.

Zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz für das PCa (ICD-10 C61) in Deutschland wurden im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche am sowohl die medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur über die Datenbank Pubmed gesichtet als auch die Daten des RKI herangezogen [2, 3, 6, 7, 13, 16-18, 20-37, 39, 42-46, 52-59]. Schlüsselwörter für die Suche in Pubmed waren unter anderen: Prävalenz, Inzidenz, Prostatakarzinom, neu diagnostiziert und metastasiert, mHNPC, mHSPC, high-risk, high-volume. Darüber hinaus wurde ebenfalls weitere Literatur bestehend aus weiteren Krebsregistern und veröffentlichten Berichten, sowie den aktuellen Leitlinien in Deutschland zur Behandlung des PCa bzw. des mHSPC, durchsucht [1, 4, 5, 8-12, 14, 19, 38, 47-51, 60, 61]. Alle identifizierten Datenquellen wurden kritisch bezüglich der Reliabilität ihrer Schätzungen und ihrer Repräsentativität in der Epidemiologie des PCa bewertet.

Für die Berechnung des GKV-Versichertenanteils wurde die Internetseite des Informationssystems der Gesundheitsberichterstattung des Bundes [47], sowie die von IQWiG empfohlene Quelle Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [48] konsultiert.

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. Globocan (2012): Prostate Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Zugriff: 12.12.2016]. URL: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp#INCIDENCE>.
2. Robert Koch Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin, : 2016 November 2016. Report No.
3. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. (1993): Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. The Journal of urology; 150(3):797-802.
4. Prostate Cancer Foundation (2016): What is Prostate Cancer? [Zugriff: 09.12.2016]. URL: http://www.pcf.org/site/c.leJRiROrEpH/b.5802045/k.6D36/What_Is_Prostate_Cancer.htm.
5. National Institute for Health Research (NIHR) (2015): Abiraterone (Zytiga) for hormone-naïve metastatic prostate cancer – first line. Horizon Scanning Report. [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <https://www.euroscan.org/technologies/abiraterone-zytiga-for-hormone-naive-metastatic-prostate-cancer-first-line/download>.

6. Talcott JA (2015): In the Clinic. Prostate Cancer. *Annals of internal medicine*; 163(11):ITC1-12.
7. Flaig TW, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd MB, Higano C (2014): Real World Data Analysis of Incident Metastatic (M1) Prostate Cancer Patients: US Claims Database Analysis. Poster presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 Annual Meeting, 26-30 September 2014, Madrid, Spain.
8. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2016): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL. [Zugriff: 21.07.2017]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
9. Macmillan Cancer Support (2015): Understanding advanced (metastatic) prostate cancer: Risk factors and symptoms of advanced (metastatic) prostate cancer. [Zugriff: 04.08.2017]. URL: <http://www.sphil.nhs.uk/HPAC/ClickCounter?action=d&resourceId=29323&url=%27uploads/hpnorthtees/pdf/A0400081.pdf%27>.
10. Miller K, Gschwend J (2014): Erkrankungsverlauf bei Prostatakrebs. [Zugriff: 20.12.2016]. URL: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/therapie/erkrankungsverlauf.html>.
11. Kraywinkel K, Lehnert M, Bertram H, Ptok C, Semjonow A, Hense H-W (2006): Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs Ergebnisse aus dem Regierungsbezirk Münster 1992- 2003. [Zugriff: 04.08.2017]. URL: http://www.krebsregister.nrw.de/fileadmin/user_upload/dokumente/veroeffentlichungen/17_EKR_NRW_SB1_Prostatakrebs.pdf.
12. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. (2016): EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.002>.
13. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG (2005): The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*; 29(9):1228-42.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2017): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®) Prostate Cancer. Version 2.2017. [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <https://www.nccn.org>.
15. Janssen-Cilag International NV (2017): Abirateronacetat (ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten); Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. (2017): Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*;
17. Balk SP, Knudsen KE (2008): AR, the cell cycle, and prostate cancer. *Nuclear receptor signaling*; 6:e001.
18. Hughes C, Murphy A, Martin C, Sheils O, O'Leary J (2005): Molecular pathology of prostate cancer. *Journal of clinical pathology*; 58(7):673-84.
19. Wolff JM (2009): Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom. Bremen: Uni-Med Verlag AG.

20. Frees S, Akamatsu S, Lynch K, Chavez-Munoz C, Black P, Gleave M, et al. (2016): Timing of the development of metastasis and initiation of treatment are important prognostic factors in prostate cancer. *European Urology, Supplements Conference: 31st Annual Congress of the European Association of Urology (EAU) 2016 Munich Germany*; 15 (3):e845.
21. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. (2006): Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol*; 24(24):3984-90.
22. Koo KC, Park SU, Kim KH, Rha KH, Hong SJ, Yang SC, et al. (2015): Predictors of survival in prostate cancer patients with bone metastasis and extremely high prostate-specific antigen levels. *Prostate international*; 3(1):10-5.
23. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, Brown MA, Moomey B, Do KA, et al. (2008): Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*; 26(36):5936-42.
24. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, et al. (2003): Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clinical prostate cancer*; 2(1):41-5.
25. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. (2013): Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 14(2):149-58.
26. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. (2015): Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*; 373(8):737-46.
27. Saad F, Segal S, Eastham J (2012): Prostate-Specific Antigen Kinetics and Outcomes in Patients with Bone Metastases from Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with or Without Zoledronic Acid. *European Urology*; 65(1):146-53.
28. Smith MR, Cook R, Lee KA, Nelson JB (2011): Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer*; 117(10):2077-85.
29. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vignea FD, Lai P, Sawaya RE (2004): Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*; 22(14):2865-72.
30. Caffo O, Veccia A, Russo L, Galligioni E (2012): Brain metastases from prostate cancer: an emerging clinical problem with implications for the future therapeutic scenario. *Future oncology (London, England)*; 8(12):1585-95.
31. Krammer MJ, Tomasino A, Schul DB, Astner ST, Meier MP, Lumenta CB (2011): Modern management of rare brain metastases in adults. *Journal of Neuro-Oncology*; 105(1):9-25.
32. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, Twijnstra A (2002): Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*; 94(10):2698-705.
33. Patrikidou A, Brureau L, Casenave J, Albiges L, Di Palma M, Patard JJ, et al. (2015): Locoregional symptoms in patients with de novo metastatic prostate cancer: Morbidity, management, and disease outcome. *Urologic oncology*; 33(5):202 e9-17.
34. McDougall JA, Goulart BHL, Sullivan S.D ea, McCune JS, Bansal A, Karnopp A, et al. (2015): Impact of skeletal-related events on survival in patients with prostate

- cancer metastatic to bones. J Clin Oncol, Paper presented at: ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2015; 33(suppl 7; abstr 223)
35. Albertsen PC, Aaronson NK, Muller MJ, Keller SD, Ware JE, Jr. (1997): Health-related quality of life among patients with metastatic prostate cancer. Urology; 49(2):207-16; discussion 16-7.
 36. Shiota M, Eto M (2016): Current status of primary pharmacotherapy and future perspectives toward upfront therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association; 23(5):360-9.
 37. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. (2016): Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. Lancet; 387(10024):1163-77.
 38. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2012): Prostatakarzinom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [Zugriff: 04.08.2017]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@_@view/html/index.html.
 39. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A, Committee EG (2015): Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO; 26 Suppl 5:v69-77.
 40. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2017): Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 0.5.0; AWMF-Registernummer: 043/022OL. [Zugriff: 03.11.2017]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/prostatakrebs-vers5-konsultation-lang.pdf>.
 41. ESMO Guidelines Committee (2017): eUpdate - Cancer of the Prostate Treatment Recommendations. [Zugriff: 03.11.2017]. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Recommendation>.
 42. Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M (1994): Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). The Journal of steroid biochemistry and molecular biology; 50(5-6):267-73.
 43. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalthorn TF, Higano CS, et al. (2008): Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer research; 68(11):4447-54.
 44. O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, et al. (2004): Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. British journal of cancer; 90(12):2317-25.
 45. Robert Koch Institut (RKI) Zentrum für Registerdaten (2016): Prostatakarzinom: Inzidenz und Prävalenz in Deutschland (Datenbankabfrage). [Zugriff: 03.11.2016]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
 46. Robert Koch Institut (RKI) Zentrum für Registerdaten. Krebs in Deutschland

- 2011/2012 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). 2015.
47. Statistisches Bundesamt (2017): GENESIS- Online Datenbank. [Zugriff: 30.10.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=BEB7300EA3271F593FCA28C359A74ED9.cae2.
48. Bundesministerium für Gesundheit (2016): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - Stand: Juni 2016. [Zugriff: 26.07.2017]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2016.pdf.
49. Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Zertifizierungskommission Prostatakrebszentren, Burchardt M., Fichtner J., Wesselmann S., Kowalski C., et al. (2017): Kennzahlenauswertung 2017 (Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren) Auditjahr 2016 / Kennzahlenjahr 2015. [Zugriff: 04.08.2017]. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/pz_jahresbericht-2017-A1_170427.pdf.
50. Epidemiologisches Krebsregister (EKR) Krebsregister Baden-Württemberg, Adzersen K-H., Arndt V., Bezold K., Friedrich S., Hermann S., et al. (2017): Krebs in Baden-Württemberg (Berichtsjahre 2012/2013). [Zugriff: 04.08.2017]. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2010_2011.pdf.
51. DOCXCELLENCE GmbH (2016): Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom. Internes Dokument.
52. Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. (2017): Burden of metastatic hormone-sensitive prostate cancer to identify men more likely to benefit from early docetaxel. *Journal of Clinical Oncology*; 35(6_suppl):136.
53. Francini E, Gray KP, Xie W, Kantoff P, Harshman LC, Taplin M-E, et al. (2017): Prior therapy and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) in a hospital-based database. Poster.
54. Glode LM (2004): Case reports on prostate cancer. *Reviews in urology*; 6 Suppl 7:S39-45.
55. McCutcheon IE, Eng DY, Logothetis CJ (1999): Brain metastasis from prostate carcinoma: antemortem recognition and outcome after treatment. *Cancer*; 86(11):2301-11.
56. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. (2015): Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology*; 16(2):152-60.
57. Sternberg CN, Castellano D, Daugaard G, Gezi L, Hotte SJ, Mainwaring PN, et al. (2014): Abiraterone acetate for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after chemotherapy: final analysis of a multicentre, open-label, early-access protocol trial. *The Lancet Oncology*; 15(11):1263-8.
58. Tremont-Lukats IW, Bobustuc G, Lagos GK, Lolas K, Kyritsis AP, Puduvalli VK (2003): Brain metastasis from prostate carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*; 98(2):363-8.

59. Winter A, Sirri E, Jansen L, Wawroschek F, Kieschke J, Castro FA, et al. (2016): Comparison of prostate cancer survival in Germany and the United States: Can differences be attributed to differences in stage distributions? *BJU international*; 119(4):550-9.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat. [Zugriff: 13.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1911/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_TrG.pdf.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet). [Zugriff: 13.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2396/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_TrG.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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateron	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
Prednisolon		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
Prednison		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
Unter Beibehaltung der ADT (LHRH-Agonisten und Orchiektomie)				
Goserelin	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	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
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	2 - 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)				
Goserelin	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	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 1x monatlich	12	1
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	2 - 6

Maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen und konventioneller Androgenentzugstherapie (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)				
Flutamid	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
Bicalutamid		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365	1
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 1x monatlich	12	1
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	1	2 - 6
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-16 aufgeführten Angaben zu Behandlungsmodi und Behandlungstagen der zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe.

Zu bewertendes Arzneimittel:

Abirateron wird täglich in einer Dosis von 1000 mg verabreicht. Die Therapie mit Abirateron erfolgt kontinuierlich bis zum Erkrankungsprogress oder bis zum Auftreten von Nebenwirkungen, die das Absetzen von Abirateron erfordern [1]. Wird eine Therapiedauer von einem Jahr zugrunde gelegt, ergeben sich 365 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Abirateron ist in Kombination mit niedrig dosiertem **Prednison** oder **Prednisolon** (P/P) einzunehmen. Die empfohlene Dosis von P/P beträgt 5 mg täglich [1, 2] für das Anwendungsgebiet. Die kontinuierliche Therapie mit P/P erfolgt jeweils an 365 Tagen pro Patient pro Jahr.

Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Agonisten soll während der Behandlung mit Abirateron bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden [1, 2]. Als LHRH-Agonisten kommen die Wirkstoffe Goserelin, Buserelin, Leuprorelin und Triptorelin in Betracht [3, 4].

Goserelin (Zoladex[®]) wird entweder als 1-Monats-Implantat oder als 3-Monats-Depot-Implantat in Form von Fertigspritzen verabreicht [5, 6]. 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[®]) wird entweder täglich als Nasal-Lösung [7] durch Einsprühen in die Nase verabreicht oder als Implantat mit 2- oder 3-Monatsintervallen angewendet [8, 9]. 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 (generisch) wird entweder als 1-Monats- (Eligard[®] 7,5 mg, Enatone[®] 3,75 mg, Leupro Sandoz[®] 3,6 mg, Leuprone Hexal[®] 3,6 mg, Lutrate[®] Depot 3,75 mg), 3-Monats- (Eligard[®] 22,5 mg, Trenantone[®] 11,25 mg, Leupro Sandoz[®] 5 mg, Leuprone Hexal[®] 5 mg, Lutrate[®] Depot 22,5 mg) oder 6-Monats-Depotpräparat (Eligard[®] 45 mg, Sixantone[®] 30 mg) verabreicht [10-20], 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 [15] für die dreimonatliche Verwendung mit einer Wirkstoffmenge von 5 mg herangezogen. Damit ergeben sich 4 Behandlungen pro Patient pro Jahr.

Triptorelin (generisch) 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 [21-24]. 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.

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 [25] und im Regelfall über die Grundpauschale M04D des G-DRG-Systems [26] durch die Klinik abgerechnet. Die Verweildauer kann dabei zwischen zwei und sechs Tagen variieren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie gilt die *konventionelle Androgendeprivation* (ADT), gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (*Maximale Androgenblockade*).

Konventionelle Androgendeprivation:

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

Degarelix (Firmagon® 80 mg): Für die Erhaltungstherapie werden einmal pro Monat 80 mg Degarelix verabreicht. Damit ergeben sich 12 Behandlungen pro Patient pro Jahr [27].

Das Verfahren der subkapsulären Orchiectomie zur chirurgischen Kastration wurde bereits oben erläutert.

Maximale Androgenblockade:

Als alternative zweckmäßige Vergleichstherapie kommt die Kombination von konventioneller Androgendeprivation (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten und subkapsuläre Orchiectomie) mit nicht-steroidalen Antiandrogen in Betracht. Für die als Maximale Androgenblockade (MAB) bezeichnete Kombinationstherapie eignen sich die antiandrogenen Wirkstoffe Bicalutamid und Flutamid. Die Behandlungsverfahren zur konventionellen ADT wurden bereits oben beschrieben.

Bicalutamid (generisch): Die empfohlene Dosis von Bicalutamid in der Kombinationstherapie beträgt 50 mg täglich [28]. Die kontinuierliche Therapie mit Bicalutamid erfolgt jeweils an 365 Tagen pro Patient pro Jahr. Dies führt zu einem Verbrauch von 365 Tabletten jährlich pro Patient.

Flutamid (generisch): Die empfohlene Dosis von Flutamid in der Kombinationstherapie beträgt 750 mg täglich [29, 30]. Die kontinuierliche Therapie mit Flutamid erfolgt jeweils an 365 Tagen pro Patient pro Jahr. Damit ergibt sich ein Verbrauch von 1.095 Tabletten jährlich für einen Patienten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Abirateron	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko- metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
Prednisolon		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
Prednison		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
Unter Beibehaltung der ADT (LHRH-Agonisten und Orchiektomie)			
Goserelin	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko- metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	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
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		Einmalig Stationärer Eingriff	2 - 6
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Konventionelle Androgendeprivation (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)			
Goserelin	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko- metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	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	2 - 6

Maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen und konventioneller Androgenentzugstherapie (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)			
Flutamid	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
Bicalutamid		Kontinuierlich Tägliche Einnahme	365
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	2 - 6
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlung s-tage 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)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateron	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	365	1 g	365 g Amtl. DDD: 1 g
Prednisolon		365	5 mg	1.825 mg <i>Es ist keine amtliche DDD anwendbar</i>
Prednison		365	5 mg	1.825 mg <i>Es ist keine amtliche DDD anwendbar</i>
Unter Beibehaltung der ADT (LHRH-Agonisten und Orchiektomie)				
Goserelin	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	4	10,8 mg	43,2 mg Amtl. DDD: 0,129 mg
Buserelin		4	9,45 mg	37,8 mg Amtl. DDD: 0,11 mg
Leuprorelin		4	5 mg	20 mg <i>Es ist keine amtliche DDD anwendbar</i>
Triptorelin		2	22,5 mg	45 mg Amtl. DDD: 0,134 mg
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		2 - 6	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)				
Goserelin	Behandlung des neu	4	10,8 mg	43,2 mg

	diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern			Amtl. DDD: 0,129 mg
Buserelin		4	9,45 mg	37,8 mg Amtl. DDD: 0,11 mg
Leuprorelin		4	5 mg	20 mg <i>Es ist keine amtliche DDD anwendbar</i>
Triptorelin		2	22,5 mg	45 mg Amtl. DDD: 0,134 mg
Degarelix		12	80 mg	960 mg Amtl. DDD: 2,7 mg
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		2 - 6	-	Einmaliger stationärer Eingriff
Maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen und konventioneller Androgenentzugstherapie (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)				
Flutamid	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	365	750 mg	273,75 g Amtl. DDD: 0,75 g
Bicalutamid		365	50 mg	18,25 g Amtl. DDD: 50 mg
Goserelin		4	10,8 mg	43,2 mg Amtl. DDD: 0,129 mg
Buserelin		4	9,45 mg	37,8 mg Amtl. DDD: 0,11 mg
Leuprorelin		4	5 mg	20 mg <i>Es ist keine amtliche DDD anwendbar</i>
Triptorelin		2	22,5 mg	45 mg Amtl. DDD: 0,134 mg
Degarelix		12	80 mg	960 mg Amtl. DDD: 2,7 mg
Chirurgische subkapsuläre		2 - 6	-	Einmaliger stationärer Eingriff

Orchiektomie				
g: Gramm; mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zur Defined Daily Dose (DDD) wurden der Anatomisch-therapeutischen chemischen Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt (Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017 [31]) entnommen. Für Prednison und Prednisolon wurde die in der Fachinformation von Abirateron empfohlene Dosierung (5 mg täglich) zur Verbrauchsberechnung herangezogen. Für Bicalutamid sind zwei amtliche DDD-Angaben verfügbar. Die amtliche DDD von 50 mg wurde als Dosierung für die Kombinationstherapie zu Grunde gelegt [28].

Für die Wirkstoffe der LHRH-Agonisten und des LHRH-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. 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 3-19 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 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Abirateron Zytiga® 500 mg, 56 St., Filmtabletten Janssen-Cilag GmbH	3557,92 €	3556,15 € (1,77 € ^A)
Prednisolon Decortin H® 5 mg, 100 St., Tabletten Merck Serono GmbH	15,10 € ^B	13,00 € (1,77 € ^A ; 0,33 € ^C)
Prednison Decortin® 5 mg, 100 St., Tabletten Merck Serono GmbH	16,41 € ^B	14,21 € (1,77 € ^A ; 0,43€ ^C)
Unter Beibehaltung der ADT (LHRH-Agonisten und Orchiektomie)		
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1013,23 €	955,97 € (1,77 € ^A ; 55,49 € ^D)
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	1009,85 €	952,78 € (1,77 € ^A ; 55,30 € ^D)
Leuprorelin Leuprorelin® 5 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Hexal AG	730,47 €	694,56 € (1,77 € ^A ; 34,14 € ^E)
Triptorelin Pamorelin LA® 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH	927,62 €	875,10 € (1,77 € ^A ; 50,75 € ^D)
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04D, 2 – 6 Liegetage		2.478,06 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Konventionelle Androgendeprivation (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)		
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1013,23 €	955,97 € (1,77 € ^A ; 55,49 € ^D)
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	1009,85 €	952,78 € (1,77 € ^A ; 55,30 € ^D)
Leuprorelin Leuprone® 5 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Hexal AG	730,47 €	694,56 € (1,77 € ^A ; 34,14 € ^E)
Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH	927,62 €	875,10 € (1,77 € ^A ; 50,75 € ^D)
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	545,78 €	514,40 € (1,77 € ^A ; 29,61 € ^D)
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04D, 2 – 6 Liegetage		2.478,06 €
Maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen und konventioneller Androgenentzugstherapie (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)		
Flutamid Flutamid biosyn® 250 mg, Tabletten, 84 St., biosyn Arzneimittel GmbH	37,33 € ^B	33,48 € (1,77 € ^A ; 2,08 € ^C)
Bicalutamid Bicadex® 50 mg, Filmtabletten, 90 St. TAD Pharma GmbH,	167,30 € ^C	153,17 € (1,77 € ^A ; 12,36 € ^C)
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	1013,23 €	955,97 € (1,77 € ^A ; 55,49 € ^D)
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg,	1009,85 €	952,78 € (1,77 € ^A ; 55,30 € ^D)

3-Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		
Leuprorelin Leuprorelin® 5 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Hexal AG	730,47 €	694,56 € (1,77 € ^A ; 34,14 € ^E)
Triptorelin Pamorelin LA® 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH	927,62 €	875,10 € (1,77 € ^A ; 50,75 € ^D)
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	545,78 €	514,40 € (1,77 € ^A ; 29,61 € ^D)
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04D, 2 – 6 Liegetage		2.478,06 €
<p>A: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V B: Festbetrag C: 10% Generika-Rabatt nach § 130a Abs. 3b, SGB V D: Herstellerabschlag i.H.v. 7 % nach § 130 a Abs. 1 SGB V E: Herstellerabschlag i.H.v. 6 % nach § 130 a Abs. 1 SGB V g: Gramm; mg: Milligramm; St.: Stück</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlichen vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (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: 01.10.2017). Es wurde für jeden Wirkstoff die wirtschaftlichste Konstellation aus Packungsgröße und Fertigarzneimittel gewählt. Für Bicalutamid, Flutamid, Prednison und Prednisolon wurden die jeweils geltenden Festbeträge zu Grunde gelegt.

Der AVP für Zytiga® 500 mg, 56 Stück, beläuft sich auf 3557,92 € basierend auf Angaben in der Lauer-Taxe mit dem Stand 01.10.2017. Der für Zytiga® bereits zwischen GKV-Spitzenverband und pharmazeutischem Unternehmer ausgehandelte Erstattungsbetrag nach § 130b SGB V beträgt 2856 €, darin berücksichtigt ist bereits die Ablösung des bestehenden

Herstellerabschlags für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel nach § 130a SGB V. Zur Berechnung der Kosten sind die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und § 130a SGB V vom AVP abzuziehen. Für Zytiga® ist somit nur der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € in Abzug zu bringen, da der gesetzliche Herstellerabschlag bereits abgelöst wurde. Nach Abzug der oben genannten Rabatte vom AVP ergeben sich Kosten in Höhe von 3556,15 €. Basierend auf der Packungsgröße Zytiga® 500 mg, 56 Stück, ergeben sich damit die Tagestherapiekosten abzüglich aller oben genannten Rabatte von 127,01 € und jährliche Therapiekosten von 46.356,96 € pro Patient.

Für die **subkapsuläre Orchiektomie** wurde zur Kostenberechnung die Grundpauschale M04D des G-DRG-Systems mit einer Liegezeit von 2 – 6 Tagen zugrunde gelegt. Darauf basierend ergeben sich einmalig Kosten von 2.478,06 € für diesen operativen Eingriff. Die stationär erbrachte Leistung wird dabei mit dem OPS-Code 5-622.x kodiert [25, 26].

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 3-20 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abirateron	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	-	-	-
Prednisolon		-	-	-
Prednison		-	-	-
Unter Beibehaltung der ADT (LHRH-Agonisten und Orchiektomie)				
Goserelin	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Konventionelle Androgendeprivation (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)				
Goserelin	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		-	-	-
Maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen und konventioneller Androgenentzugstherapie (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)				
Flutamid	Behandlung des neu	-	-	-
Bicalutamid		-	-	-

Goserelin	diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	-	-	-
Buserelin		-	-	-
Leuprorelin		-	-	-
Triptorelin		-	-	-
Degarelix		-	-	-
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie		-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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, der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der alternativen 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 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nichtzutreffend.

Geben Sie in Tabelle 3-22 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 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-8 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

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

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-15) 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.

Tabelle 3-23: 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 ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Abirateron Zytiga® 500 mg, 56 St., Filmtabletten Janssen-Cilag GmbH	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms	46.356,96 €	85.250.449,44 €
Prednisolon		47,45 €	87.260,55 €

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

Decortin H® 5 mg, 100 St., Tabletten Merck Serono GmbH	(mHSPC) bei erwachsenen Männern		
Prednison Decortin® 5 mg, 100 St., Tabletten Merck Serono GmbH		51,87 €	95.388,93€
Unter Beibehaltung der ADT (LHRH-Agonisten und Orchiectomie)			
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	1.911,94 €	3.516.057,66 €
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		1.905,56 €	3.504.324,84 €
Leuprorelin Leuprone® 5 mg, 3Monatsimplantat, 2 St., Hexal AG		1.389,12 €	2.554.591,68 €
Triptorelin Pamorelin LA® 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH		1.750,20 €	3.218.617,80 €
Chirurgische subkapsuläre Orchiectomie M04D, 2 – 6 Liegetage		2.478,06 €	4.557.152,34 €
Gesamt		47.793,53 € - 48.886,89 €	87.892.301,67 € - 89.902.990,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Konventionelle Androgendeprivation (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiectomie)			
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	1.911,94 €	3.516.057,66 €
Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		1.905,56 €	3.504.324,84 €
Leuprorelin		1.389,12 €	2.554.591,68 €

Leuprorelin® 5 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Hexal AG			
Triptorelin Pamorelin LA® 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH		1.750,20 €	3.218.617,80 €
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.057,60 €	3.783.926,40 €
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04D, 2 – 6 Liegetage		2.478,06 €	4.557.152,34 €
Gesamt		1.389,12 € - 2.478,06 €	2.554.591,68 € - 4.557.152,34 €
Maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen und konventioneller Androgenentzugstherapie (LHRH-Agonisten, LHRH-Antagonisten, chirurgische subkapsuläre Orchiektomie)			
Flutamid Flutamid biosyn® 250 mg, Tabletten, 84 St., biosyn Arzneimittel GmbH Festbetrag	Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern	436,44 €	802.613,16 €
Bicalutamid Bicadex® 50 mg, Filmtabletten, 90 St., TAD Pharma GmbH, Festbetrag		621,19 €	1.142.368,41 €
Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monats-Implantat, 2 St., AstraZeneca GmbH		1.911,94 €	3.516.057,66 €
Buserelin Profact Depot® 9,4 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH		1.905,56 €	3.504.324,84 €
Leuprorelin Leuprorelin® 5 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Hexal AG		1.389,12 €	2.554.591,68 €
Triptorelin Pamorelin LA® 22,5 mg,		1.750,20 €	3.218.617,80 €

Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH			
Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH		2.057,60 €	3.783.926,40 €
Chirurgische subkapsuläre Orchiektomie M04D, 2 – 6 Liegetage		2.478,06 €	4.557.152,34 €
Gesamt		1.825,56 € - 3.099,25 €	3.357.204,84 € - 5.699.520,75 €
<p>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 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>mg: Milligramm; St.: Stück</p>			

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.

Abirateron: Basierend auf der Packungsgröße Zytiga® 500 mg, 56 Stück, ergeben sich damit Tagestherapiekosten von 127,01 € und jährliche Therapiekosten von 46.356,96 € pro Patient.

Prednisolon/ Prednison: Ausgehend von den für beide Wirkstoffe jeweils gültigen Festbeträgen ergeben sich Tagestherapiekosten von Prednisolon von 0,13 € und von Prednison von 0,14 €, daraus leiten sich Jahrestherapiekosten von 47,45 € für Prednisolon und 51,87 € für Prednison ab.

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

Buserelin: Ausgehend von zwei Packungen Profact® Depot 9,45 mg (3-Monatsimplantat, 2 St.) errechnen sich Jahrestherapiekosten von 1.905,56 € pro Patient.

Leuprorelin: Bei Verwendung von 4 Packungen Leuprone® 5 mg (3-Monatsimplantat, 2 St.) ergeben sich jährlich Kosten von 1.389,12 € pro Patient.

Triptorelin: Basierend auf zwei Packungen Pamorelin LA® 22,5 mg (Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St.) werden Jahrestherapiekosten von 1.750,20 € pro Patient ermittelt.

Degarelix: Bei Gabe von vier Packungen Firmagon® 80 mg (Pulver und Lösungsmittel, 3 St.) werden jährliche Therapiekosten von 2.057,60 € pro Patient berechnet.

Bicalutamid: Basierend auf Tagestherapiekosten von 1,70 € lassen sich Jahrestherapiekosten von 621,19 € pro Patient errechnen.

Flutamid: Werden Tagestherapiekosten von 1,20 € zugrunde gelegt, ergeben sich daraus jährliche Therapiekosten von 436,44 € pro Patient.

Da der chirurgische Eingriff **subkapsuläre Orchiektomie** nur einmalig durchgeführt wird, werden die Kosten der Grundpauschale M04D des G-DRG-Systems von 2.478,06 € 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 Abirateron als Summe aus den Jahrestherapiekosten von Abirateron, Prednisolon und Leuprorelin zu 47.793,53 €. Der obere Wert der Spanne für die Jahrestherapiekosten wird durch Addition der Jahrestherapiekosten von Abirateron, Prednison und der subkapsulären Orchiektomie ermittelt und beträgt 48.886,89 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Konventionelle ADT: Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden als unterer Wert der Gesamtkosten die Jahrestherapiekosten von Leuprorelin (1.389,12 €) und als oberer Wert die Therapiekosten der subkapsulären Orchiektomie (2.478,06 €) angegeben.

Maximale Androgenblockade: Die Ermittlung der Kostenspanne für die alternative zweckmäßige Vergleichstherapie wird analog vorgenommen, hierbei ergibt sich der untere Wert (1.825,56 €) durch Addition der Jahrestherapiekosten von Flutamid und Leuprorelin, während der obere Wert (3.099,25 €) der Spanne durch Addition der Jahrestherapiekosten von Bicalutamid und der Kosten für die subkapsulären Orchiektomie gebildet wird.

Die errechneten Jahrestherapiekosten wurden jeweils mit der in Abschnitt 3.2. ermittelten Anzahl an Patienten in der Zielpopulation von 1.839 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.

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.

Für die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen wird auf die Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 Bezug genommen.

Von der in Abschnitt 3.2.3 definierten Ein-Jahres-Inzidenz ausgehend ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für Abirateron im zu bewertenden Anwendungsgebiet von 1.839 Patienten, die aus folgenden Gründen eine Obergrenze darstellt:

Patientengruppen mit Kontraindikation

Als Kontraindikationen zu Abirateron sind in der Fachinformation die Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den sonstigen Bestandteilen genannt. Außerdem sollen Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) nicht mit Abirateron behandelt werden [1]. Genaue Analysen über das Vorkommen von Patienten mit einer schweren Leberfunktionsstörung existieren für die oben beschriebene Zielpopulation nicht, jedoch ist von einer Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation auszugehen.

Therapieabbrüche

In der Zulassungsstudie LATITUDE kam es zu 12% Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Der Anteil von wirkstoffbedingten Therapieabbrüchen betrug dabei 3,5% [2]. Da Patienten in klinischen Studien ihre Teilnahme jederzeit aus verschiedenen Gründen beenden können, wäre eine Übertragung dieser Zahlen auf die reale Versorgungssituation außerhalb klinischer Studien mit einer hohen Unsicherheit behaftet. Dennoch ist von einer geringen Verminderung der Patientenzahl durch Therapieabbrüche aufgrund von Unverträglichkeiten auszugehen.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

In aller Regel erfolgt eine Behandlung mit Abirateron ambulant. Angesichts des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums der Zielpopulation, der damit einhergehenden funktionellen Beeinträchtigungen sowie der grundsätzlich ungünstigen Prognose der Zielpopulation kann davon ausgegangen werden, dass auch stationäre Behandlungen erfolgen. Die Verteilung zwischen ambulanter und stationärer Behandlung kann zu diesem Zeitpunkt nicht abgeschätzt werden.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die in Abschnitt 3.1.1 genannte zweckmäßige Vergleichstherapie (*Konventionelle Androgendeprivation/ Maximale Androgenblockade*) ist derzeit die einzige zugelassene Therapie im angezeigten Therapiegebiet. Es wird angenommen, dass alle Patienten im Therapiegebiet für eine Therapie mit ADT/ MAB in Frage kommen.

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.

Aufgrund der oben genannten Sachverhalte stellt die in den Abschnitten 3.2.4 und 3.2.5 ermittelte Patientenzahl von 1.839 eine Überschätzung dar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die angegebenen Informationen wurden den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe und der Lauer-Taxe Stand 01.10.2017 entnommen. Die Auswahl der im Abschnitt 3.3 betrachteten Wirkstoffe und Verfahren erfolgte anhand der deutschen S3-Leitlinie [3]. Zudem wurden die Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017 [31], der G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2017 [26] und die OPS Version 2017 (Systematisches Verzeichnis, Operationen- und Prozedurenschlüssel) [25] 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 NV (2017): Abirateronacetat (ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten); Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. (2017): Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med;
3. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2016): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0, 2016 AWMF Registernummer: 043/022OL. [Zugriff: 21.07.2017]. URL: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html>.
4. DGHO (2012): Prostatakarzinom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [Zugriff: 14.12.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html>.
5. AstraZeneca GmbH (2015): Goserelin (Zoladex® 3,6 mg); Fachinformation. Stand: April 2015 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. AstraZeneca GmbH (2015): Goserelin (Zoladex® 10,8 mg); Fachinformation. Stand: April 2015 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2016): Profact® pro injectione/ Profact® nasal; Fachinformation. Stand: Juli 2016 [Zugriff: 29.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015): Profact® Depot 6,3 mg 2-Monatsimplantat; Fachinformation. Stand: Juni 2015 [Zugriff: 21.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (2015): Profact® Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat; Fachinformation. Stand: Juni 2015 [Zugriff: 21.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Astellas Pharma GmbH (2016): Leuprorelin (ELIGARD® 7,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung); Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Astellas Pharma GmbH (2016): Leuprorelin (ELIGARD® 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung); Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Astellas Pharma GmbH (2016): Leuprorelin (ELIGARD® 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung); Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Takeda GmbH (2017): Leuprorelin (Trenantone® 11,25 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel); Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 24.07.2017]. URL:

- <http://www.fachinfo.de>.
14. Hexal AG (2014): Leuprorelin (Leuprone® HEXAL® 1-Monatsdepot 3,6 mg Implantat); Fachinformation. Stand: März 2014 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 15. Hexal AG (2014): Leuprorelin (Leuprone® HEXAL® 3-Monatsdepot 5 mg Implantat); Fachinformation. Stand: März 2014 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 16. Takeda GmbH (2017): Leuprorelin (Enantone® Monats-Depot 3,75 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel); Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 17. Takeda GmbH (2017): Leuprorelin (Sixantone® 30 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel); Fachinformation. Stand: April 2017 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 18. Hexal AG (2017): Leupro-Sandoz 1-Monats-Depot 3,6 mg Implantat; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 29.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 19. Hexal AG (2017): Leupro-Sandoz 3-Monats-Depot 5 mg Implantat; Fachinformation. Stand: Juli 2017 [Zugriff: 29.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 20. GP PHARM S.A. (2017): Lutrate® Depot 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension; Fachinformation. Stand: Februar 2017 [Zugriff: 29.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 21. Ferring Arzneimittel GmbH (2015): Triptorelin (DECAPEPTYL N 3,75 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension); Fachinformation. Stand: Januar 2015 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 22. Ipsen Pharma GmbH (2017): Triptorelin (Pamorelin® LA 3,75 mg); Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 23. Ipsen Pharma GmbH (2017): Triptorelin (Pamorelin® LA 11,25 mg); Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 24. Ipsen Pharma GmbH (2017): Triptorelin (Pamorelin® LA 22,5 mg); Fachinformation. Stand: Juni 2017 [Zugriff: 03.08.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 25. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). OPS Version 2017 - Systematisches Verzeichnis, Operationen- und Prozedurenschlüssel, Internationale Klassifikation der Prozeduren in der der Medizin (OPS). 2016.
 26. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) (2016): G-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2017. [Zugriff: 04.08.2017]. URL: http://www.g-drg.de/G-DRG-System_2017/Fallpauschalen-Katalog2/Fallpauschalen-Katalog_2017.
 27. Ferring Arzneimittel GmbH (2014): Degarelix (FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung); Fachinformation. Stand: Oktober 2014 [Zugriff: 30.10.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 28. TAD Pharma GmbH (2015): Bicalutamid (Bicadex® 50 mg Filmtabletten); Fachinformation. Stand: Juni 2015 [Zugriff: 24.07.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 29. biosyn Arzneimittel GmbH (2011): FLUTAMID-biosyn; Fachinformation. Stand: August 2011 [Zugriff: URL: <http://www.fachinfo.de>].
 30. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2013): Mustertext: Fachinformation Flutamid 250 mg. [Zugriff: 01.11.2017]. URL: <https://sunset-clause.dimdi.de/Mustertexte/BStationServlet#report>.

31. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO) des AOK-Bundesverbandes GbR. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI),; 2017.

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 Zytiga® 500 mg Filmtabletten sind der behördlich genehmigten Fachinformation entnommen [1].

Anwendungsgebiete

Zytiga® ist mit P/P zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (*androgen deprivation therapy*, ADT) indiziert.

Dosierung und Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel sollte von einem Arzt, der Erfahrung mit der Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms hat, verschrieben werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 1.000 mg (zwei 500 mg Filmtabletten) als tägliche Einmalgabe, die nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden darf. Die Einnahme der Tabletten zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die systemische Exposition von Abirateron.

Dosierung von Prednison oder Prednisolon

Beim mHSPC wird Zytiga mit 5 mg Prednison oder Prednisolon täglich angewendet.

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

Empfohlene Kontrollen

Serum-Transaminasen sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden.

Blutdruck, Serum-Kalium und Flüssigkeitsretention sollen einmal im Monat kontrolliert werden. Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz sollen in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert werden.

Bei Patienten mit vorbestehender Hypokaliämie oder bei Patienten, die während der Behandlung mit Abirateron eine Hypokaliämie entwickeln, ist ein Beibehalten des Kalium-Spiegels der Patienten von $\geq 4,0$ mmol/l zu berücksichtigen.

Falls Patienten Toxizitäten im Schweregrad ≥ 3 , einschließlich Hypertonie, Hypokaliämie, Ödeme und andere nicht mineralkortikoid-bedingte Toxizitäten, entwickeln, soll die Behandlung unterbrochen werden und eine entsprechende medizinische Versorgung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Abirateronacetat soll nicht fortgesetzt werden, bis die Symptome der Toxizität auf Schweregrad 1 oder auf den Ausgangswert zurückgegangen sind.

Im Falle einer versäumten Tagesdosis von Abirateron, Prednison oder Prednisolon soll die Behandlung am folgenden Tag mit der üblichen Tagesdosierung fortgeführt werden.

Hepatotoxizität

Falls Patienten während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln (Anstieg der Alaninaminotransferase [ALT] oder der Aspartataminotransferase [AST] über das 5-Fache der oberen Grenze des Normbereichs [*upper limit of normal*, ULN]), soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen werden. Nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten kann eine erneute Behandlung mit einer reduzierten Dosis von 500 mg einmal täglich erfolgen. Bei Patienten, die erneut behandelt werden, sollen die Serum-Transaminasen über drei Monate mindestens alle zwei Wochen und anschließend einmal monatlich überwacht werden. Tritt die Hepatotoxizität unter reduzierter Dosis von 500 mg täglich erneut auf, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20fach über der ULN), muss die Behandlung abgebrochen und diese Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit vorbestehender leichter Leberfunktionsstörung, Child-Pugh Klasse A, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eine mäßige Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) erhöht die systemische Exposition von Abirateronacetat nach einer oralen Einmaldosis von 1.000 mg Abirateronacetat um das ungefähr 4-Fache. Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vor. Es kann keine Empfehlung zur Dosisanpassung gegeben werden. Die Anwendung von Abirateronacetat soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko

überwiegt, mit Vorsicht bewertet werden. Abirateronacetat soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da jedoch bei Patienten mit PCa und schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen genannten Bestandteil.
- Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten.
- schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie, Hypokaliämie, Flüssigkeitsretention und Herzinsuffizienz infolge eines Mineralkortikoid-Überschusses

Abirateronacetat kann aufgrund der erhöhten Mineralkortikoid-Spiegel infolge der CYP17-Inhibition Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention hervorrufen. Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden. Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten geboten, deren Grunderkrankungen durch einen Blutdruckanstieg, Hypokaliämie (z. B. Patienten unter Herzglykosiden), oder Flüssigkeitsretention (z. B. Patienten mit Herzinsuffizienz, schwerer oder instabiler Angina pectoris, kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder ventrikulärer Arrhythmie beeinträchtigt werden könnten, sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung).

Bei Patienten mit einer kardiovaskulären Erkrankung in der Anamnese soll Abirateronacetat mit Vorsicht angewendet werden. Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung nachgewiesen durch Myokardinfarkt, arterielle thrombotische Ereignisse in den letzten 6 Monaten, schwere oder instabile Angina, Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse III oder IV (Studie 301) oder Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studien 3011 und 302) oder mit einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50% waren von der Phase-III-Studie mit Abirateronacetat ausgeschlossen. Patienten mit Vorhofflimmern oder anderen kardialen Arrhythmien, die eine medizinische Therapie benötigen, waren von den Studien 3011 und 302 ausgeschlossen. Die Sicherheit bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von < 50% oder einer Herzinsuffizienz

der NYHA-Klasse III oder IV (Studie 301) oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse II bis IV (Studien 3011 und 302) wurde nicht nachgewiesen.

Vor Beginn der Behandlung von Patienten mit einem erheblichen Risiko für eine kongestive Herzinsuffizienz (z. B. Herzinsuffizienz, unkontrollierte Hypertonie oder kardiale Ereignisse wie ischämische Herzerkrankung in der Anamnese) ist eine Kontrolle der Herzfunktion (z. B. Echokardiogramm) in Betracht zu ziehen. Vor Beginn der Behandlung mit Abirateronacetat soll eine Herzinsuffizienz behandelt und die Herzfunktion optimiert werden. Hypertonie, Hypokaliämie, und Flüssigkeitsretention sollen korrigiert und kontrolliert werden. Während der Behandlung sollen Blutdruck, Serum-Kalium, Flüssigkeitsretention (Gewichtszunahme, periphere Ödeme) und andere Anzeichen und Symptome für eine Herzinsuffizienz über drei Monate alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat kontrolliert und Anomalien korrigiert werden. Eine QT-Verlängerung wurde bei Patienten beobachtet, die eine Hypokaliämie im Zusammenhang mit einer Abirateronacetat-Behandlung entwickelten. Die Herzfunktion ist nach klinischer Indikation zu kontrollieren, eine entsprechende Versorgung ist einzuleiten und ein Abbruch dieser Behandlung ist in Betracht zu ziehen, wenn eine klinisch signifikante Verminderung der Herzfunktion auftritt.

Hepatotoxizität und Leberfunktionsstörung

In kontrollierten klinischen Studien traten deutlich erhöhte Leberwerte auf, die zum Absetzen der Behandlung oder einer Dosismodifikation führten. Serum-Transaminasenspiegel sollen vor Beginn der Behandlung, in den ersten drei Monaten der Behandlung alle zwei Wochen und anschließend einmal im Monat bestimmt werden. Wenn klinische Symptome oder Anzeichen auftreten, die auf eine Hepatotoxizität hindeuten, sollen Serum-Transaminasen umgehend bestimmt werden. Wenn es zu irgendeinem Zeitpunkt zu einem Anstieg von ALT oder AST über das 5-Fache der ULN kommt, soll die Behandlung unverzüglich unterbrochen und die Leberfunktion engmaschig überwacht werden. Eine erneute Behandlung kann erst nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten und mit einer reduzierten Dosierung durchgeführt werden.

Wenn Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20fach über der ULN), muss die Behandlung abgebrochen und die Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Patienten mit einer aktiven oder symptomatischen viralen Hepatitis wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Daher liegen keine Daten vor, die die Anwendung von Abirateronacetat in dieser Population stützen.

Es liegen keine Daten zur klinischen Sicherheit und Wirksamkeit von multiplen Abirateronacetat-Dosen bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B oder C) vor. Die Anwendung von Abirateronacetat soll bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung, bei denen ein Nutzen deutlich das potenzielle Risiko überwiegt, sorgfältig überprüft werden. Abirateronacetat soll bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Nach Markteinführung liegen seltene Berichte über akutes Leberversagen und fulminante Hepatitis vor, einige mit tödlichem Ausgang.

Absetzen von Kortikosteroiden und Absicherung von Stresssituationen

Vorsicht ist geboten und eine Überwachung auf eine Insuffizienz der Nebennierenrinde soll erfolgen, wenn Patienten die Behandlung mit P/P absetzen. Wenn die Behandlung mit Abirateronacetat nach Absetzen der Kortikosteroide fortgeführt wird, sollen die Patienten auf Symptome eines Überschusses an Mineralkortikoiden überwacht werden (siehe Informationen oben). Bei Patienten unter P/P, die ungewohntem Stress ausgesetzt sind, kann eine erhöhte Dosis von Kortikosteroiden vor, während und nach der Stresssituation indiziert sein.

Knochendichte

Bei Männern mit metastasiertem fortgeschrittenem PCa kann eine verminderte Knochendichte auftreten. Die Anwendung von Abirateronacetat zusammen mit einem Glucokortikoid könnte diesen Effekt verstärken.

Vorangegangene Therapie mit Ketoconazol

Bei Patienten, die zuvor wegen eines Prostatakarzinoms mit Ketoconazol behandelt wurden, könnten geringere Response-Raten auftreten.

Hyperglykämie

Die Anwendung von Glucokortikoiden kann eine Hyperglykämie verstärken. Daher soll der Blutzucker-Wert bei Patienten mit Diabetes häufig gemessen werden.

Anwendung zusammen mit Chemotherapie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abirateronacetat bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie ist nicht erwiesen.

Überempfindlichkeit gegen sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Zytiga nicht einnehmen. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/ kochsalzarter) Diät.

Potenzielle Risiken

Bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom, einschließlich derer unter Behandlung mit Abirateronacetat, können Anämien und sexuelle Funktionsstörungen auftreten.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Es wurden Fälle von Myopathie bei mit Abirateronacetat behandelten Patienten berichtet. Einige Patienten erkrankten an Rhabdomyolyse einschließlich Nierenversagen. Die meisten Fälle traten im ersten Monat der Behandlung auf und waren nach Absetzen von Abirateronacetat reversibel. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die mit der Entstehung von Myopathie/ Rhabdomyolyse assoziiert sind.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Nahrungsmitteln auf Abirateronacetat

Die Anwendung zusammen mit Nahrungsmitteln erhöht die Resorption von Abirateronacetat erheblich. Die Wirksamkeit und Sicherheit bei Gabe zusammen mit Nahrungsmitteln wurde nicht nachgewiesen. Daher darf dieses Arzneimittel nicht zusammen mit Nahrungsmitteln eingenommen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Potentieller Einfluss von anderen Arzneimitteln auf die Exposition von Abirateron

In einer klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden, die mit einem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin 600 mg täglich über 6 Tage vorbehandelt wurden, gefolgt von einer Einzeldosis Abirateronacetat 1000 mg, war die mittlere Plasma AUC_{∞} von Abirateronacetat um 55% verringert. Starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) sollen während der Behandlung vermieden werden, es sei denn, es gibt keine therapeutische Alternative. In einer separaten klinischen pharmakokinetischen Interaktionsstudie mit gesunden Probanden hatte die gleichzeitige Anwendung von Ketokonazol, einem starken CYP3A4-Inhibitor, keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Abirateron.

Potentieller Einfluss auf die Exposition von anderen Arzneimitteln

Abirateronacetat ist ein Inhibitor der Arzneimittel-metabolisierenden Leberenzyme CYP2D6 und CYP2C8. In einer Studie, die die Wirkung von Abirateronacetat (plus Prednison) auf eine Einzeldosis des CYP2D6-Substrats Dextromethorphan untersuchte, war die systemische Exposition mit Dextromethorphan (AUC) um etwa 2,9fach erhöht. Die AUC_{24} für Dextromethorphan, den aktiven Metaboliten von Dextromethorphan, stieg um ca. 33% an.

Vorsicht ist geboten bei Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die durch CYP2D6 aktiviert oder metabolisiert werden, insbesondere bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite. Bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, soll eine Reduzierung der Dosis in Betracht gezogen werden. Arzneimittel, die durch CYP2D6 metabolisiert werden, sind beispielsweise Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon und Tramadol (die drei

letzten Arzneimittel benötigen CYP2D6, um ihre aktiven analgetisch wirksamen Metaboliten zu bilden).

In einer CYP2C8-Arzneimittel-Interaktionsstudie mit gesunden Probanden war die AUC von Pioglitazon bei gleichzeitiger Gabe einer 1.000 mg Einzeldosis Abirateronacetat um 46% erhöht und die AUCs von MIII und MIV, den aktiven Metaboliten von Pioglitazon, jeweils um 10% verringert. Obwohl diese Ergebnisse darauf hinweisen, dass kein klinisch relevanter Anstieg der Exposition zu erwarten ist, wenn Zytiga mit Arzneimitteln kombiniert wird, die überwiegend über CYP2C8 eliminiert werden, sollen Patienten auf Anzeichen einer Toxizität in Verbindung mit einem CYP2C8Substrat mit enger therapeutischer Breite überwacht werden, wenn dieses gleichzeitig angewendet wird.

In vitro zeigten die Hauptmetabolite Abirateron-Sulfat und NOxid-Abirateron-Sulfat eine Hemmung des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1, was infolgedessen zu einem Anstieg der Konzentrationen von Arzneimitteln führen kann, die durch OATP1B1 eliminiert werden. Es liegen keine klinischen Daten vor, die eine Transporterbasierte Interaktion bestätigen.

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTIntervall verlängern

Da eine Androgendeprivationstherapie das QTIntervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Abirateronacetat mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTIntervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die *Torsades de Pointes* induzieren können, wie Antiarrhythmika der Klasse IA (z.B. Chinidin, Disopyramid) oder der Klasse III (z.B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid), Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika etc., Vorsicht geboten.

Anwendung mit Spironolacton

Spironolacton bindet an den Androgen-Rezeptor und kann die Serumlevel des prostataspezifischen Antigens (PSA) erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung mit Abirateronacetat wird nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter, Schwangerschaft, Stillzeit

Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Abirateronacetat oder seine Metabolite im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Fertilität

Abirateronacetat beeinträchtigte die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten. Diese Effekte waren jedoch vollständig reversibel.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Analyse der Nebenwirkungen aus kombinierten PhaseIII-Studien mit Zytiga zeigte folgende Nebenwirkungen bei $\geq 10\%$ der Patienten: periphere Ödeme, Hypokaliämie, Hypertonie, Harnwegsinfektion und Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) und/oder Anstieg der Aspartataminotransferase (AST).

Sonstige wichtige Nebenwirkungen schließen Herzerkrankungen, Hepatotoxizität, Frakturen und allergische Alveolitis ein.

Zytiga kann als pharmakodynamische Folge seines Wirkmechanismus zu Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention führen. In PhaseIII-Studien wurden die erwarteten mineralkortikoiden Nebenwirkungen häufiger bei Patienten beobachtet, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, als bei Patienten der Placebo-Gruppe: Hypokaliämie bei 18% gegenüber 8%, Hypertonie bei 22% gegenüber 16% und Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme) bei 23% gegenüber 17%. Bei mit Abirateronacetat behandelten Patienten wurden bei 6% und 2% der Patienten Hypokaliämie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 4.0), bei 8% und 5% der Patienten Hypertonie der CTCAE-Schweregrade 3 und 4 (Version 4.0) sowie bei 1% und 1% der Patienten Flüssigkeitsretention (periphere Ödeme) der Schweregrade 3 und 4 beobachtet. Mineralkortikoide Wirkungen konnten im Allgemeinen erfolgreich medizinisch behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung eines Kortikosteroids verringert die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind

Systemorganklasse	Nebenwirkung und Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig: Harnwegsinfektion Häufig: Sepsis
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich: Nebenniereninsuffizienz
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Hypokaliämie Häufig: Hypertriglyceridämie
Herzerkrankungen	Häufig: Herzinsuffizienz*, Angina Pectoris, Vorhofflimmern, Tachykardie Gelegentlich: andere Arrhythmien Nicht bekannt: Myokardinfarkt, QTVerlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten: allergische Alveolitis ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Diarrhö Häufig: Dyspepsie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig: erhöhte Alaninaminotransferase und/oder erhöhte Aspartataminotransferase ^b Selten: fulminante Hepatitis, akutes Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig: Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich: Myopathie, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	Häufig: Hämaturie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: periphere Ödeme
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Häufig: Frakturen**

* Herzinsuffizienz umfasst auch kongestive Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Dysfunktion und verminderte Ejektionsfraktion

** Frakturen beinhalten Osteoporose sowie alle Frakturen mit Ausnahme der pathologischen Frakturen

^a Nebenwirkungsmeldungen nach Markteinführung

^b Erhöhte Alaninaminotransferase und/oder erhöhte Aspartataminotransferase umfasst erhöhte ALT, erhöhte AST und abnormale Leberfunktion.

Die folgenden Nebenwirkungen des CTCAE-Schweregrades 3 (Version 4.0) traten bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, auf: Hypokaliämie 5%, Harnwegsinfektion 2%, erhöhte Alaninaminotransferase und/oder erhöhte Aspartataminotransferase 4%, Hypertonie 6%, Frakturen 2%, periphere Ödeme, Herzinsuffizienz 1% und Vorhofflimmern 1%. Im CTCAE-Schweregrad 3 (Version 4.0) traten bei < 1% der Patienten Hypertriglyceridämie und Angina Pectoris auf. Im CTCAE-Schweregrad 4 (Version 4.0) traten bei < 1% der Patienten Harnwegsinfektion, erhöhte Alaninaminotransferase und/oder erhöhte Aspartataminotransferase, Hypokaliämie, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und Frakturen auf.

In der hormonsensitiven Population (Studie 3011) wurde eine höhere Inzidenz für Hypertonie und Hypokaliämie beobachtet. Bei 36,7% der Patienten der hormonsensitiven Population wurde über Hypertonie berichtet (Studie 3011) im Vergleich zu 11,8% bzw. 20,2% in den Studien 301 und 302. Hypokaliämie wurde bei 20,4% der Patienten der hormonsensitiven Population beobachtet (Studie 3011) im Vergleich zu 19,2% bzw. 14,9% in den Studien 301 und 302.

Inzidenz und Schweregrad der Nebenwirkungen waren höher in der Subgruppe der Patienten mit einem initialen ECOG-Performance-Status Grad 2 sowie auch bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kardiovaskuläre Reaktionen

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, klinisch signifikanter Herzerkrankung im Sinne eines Myokardinfarktes, eines arteriellen thrombotischen Ereignisses in den letzten 6 Monaten, einer schweren oder instabilen Angina, einer Herzinsuffizienz der NYHAKlasse III oder IV (Studie 301) oder einer Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV (Studien 3011 und 302) oder einer kardialen Ejektionsfraktion von < 50% waren von den drei PhaseIII-Studien ausgeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten (aktiv behandelte und mit Placebo behandelte Patienten) erhielten eine begleitende Androgenentzugstherapie, vorwiegend unter Verwendung von LHRH-Analoga, die mit Diabetes, Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod in Verbindung gebracht wird. Die Inzidenz für kardiovaskuläre Nebenwirkungen in den PhaseIII-Studien bei Patienten, die Abirateronacetat eingenommen haben, verglichen mit Patienten, die Placebo eingenommen haben, war wie folgt: Vorhofflimmern 2,6% vs. 2,0%, Tachykardie 1,9% vs. 1,0%, Angina Pectoris 1,7% vs. 0,8%, Herzinsuffizienz 0,7% vs. 0,2% und Arrhythmie 0,7% vs. 0,5%.

Hepatotoxizität

Bei Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, wurde über Hepatotoxizität mit erhöhten Werten für ALT, AST und Gesamt-Bilirubin berichtet. In klinischen PhaseIII-Studien wurde von Hepatotoxizität Grad 3 und 4 (bzw. ALT oder AST-Anstieg von > 5fach ULN oder Bilirubin-Anstieg von > 1,5fach ULN), typischerweise während der ersten 3 Monate nach Behandlungsbeginn, bei ungefähr 6% der Patienten berichtet, die Abirateronacetat erhielten. In

Studie 3011 trat Hepatotoxizität Grad 3 oder 4 bei 8,4% der mit Zytiga behandelten Patienten auf. Bei zehn Patienten, die Zytiga erhielten, kam es wegen Hepatotoxizität zum Behandlungsabbruch; bei zwei lag eine Hepatotoxizität Grad 2 vor, bei sechs lag eine Hepatotoxizität Grad 3 vor und bei zwei lag eine Hepatotoxizität Grad 4 vor. Kein Patient verstarb in der Studie 3011 aufgrund von Hepatotoxizität. In den klinischen PhaseIII-Studien traten erhöhte Leberwerte eher bei den Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Ausgangswerten auf als bei den Patienten mit normalen Ausgangswerten. Wenn um > 5fach ULN erhöhte ALT- oder AST-Werte oder um > 3fach ULN erhöhte Bilirubinwerte gemessen wurden, wurde die Gabe von Abirateronacetat ausgesetzt oder abgebrochen. In zwei Fällen kam es zu deutlich erhöhten Leberwerten. Diese zwei Patienten mit einer normalen Baseline-Leberfunktion entwickelten eine Erhöhung der ALT- oder AST-Werte um 15- bis 40fach ULN und der Bilirubin-Werte um 2- bis 6fach ULN. Nach Absetzen der Behandlung normalisierten sich die Leberwerte bei beiden Patienten und ein Patient wurde erneut behandelt, ohne dass die erhöhten Werte noch einmal auftraten. In Studie 302 wurden bei 35 (6,5%) Patienten, die mit Abirateronacetat behandelt wurden, Erhöhungen der ALT- oder AST-Werte beobachtet. Erhöhungen der Aminotransferase zeigten sich bei allen bis auf 3 Patienten rückläufig (2 mit neuen multiplen Lebermetastasen und 1 mit Erhöhung des AST-Wertes ungefähr 3 Wochen nach der letzten Abirateronacetat-Dosis). In klinischen PhaseIII-Studien wurde über ein Absetzen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der ALT- und AST-Werte oder abnormaler Leberfunktion bei 1,1% der mit Abirateronacetat behandelten Patienten sowie bei 0,6% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet; es wurde über keine Todesfälle aufgrund hepatoxischer Ereignisse berichtet.

In klinischen Studien wurde das Risiko für eine Hepatotoxizität durch Ausschluss von Patienten mit einer Hepatitis oder signifikanten Veränderungen der Leberwerte zu Beginn der Studie verringert. In der Studie 3011 wurden Patienten mit ALT- und AST-Ausgangswerten von > 2,5-fach ULN, Bilirubinwerten von > 1,5-fach ULN oder Patienten mit aktiver oder symptomatischer viraler Hepatitis oder chronischer Lebererkrankung, Aszites oder Blutgerinnungsstörungen infolge einer Leberfunktionsstörung ausgeschlossen. In der Studie 301 wurden Patienten mit ALT- und -AST-Ausgangswerten- von \geq 2,5-fach ULN ohne Lebermetastasen bzw. > 5fach ULN bei vorhandenen Lebermetastasen ausgeschlossen. In der Studie 302 waren Patienten mit Lebermetastasen nicht eingeschlossen und Patienten mit ALT- und -AST-Ausgangswerten- \geq 2,5-fach ULN wurden ausgeschlossen. Traten bei Patienten während der klinischen Studien abnormale Leberwerte auf, wurden unverzüglich die nötigen Maßnahmen ergriffen: Ein Abbruch der Behandlung war erforderlich und eine erneute Behandlung wurde erst wieder aufgenommen, wenn die Leberwerte wieder auf die Ausgangswerte des Patienten zurückgegangen waren. Patienten mit erhöhten ALT- oder AST-Werten- > 20fach ULN wurden nicht erneut behandelt. Die Sicherheit einer erneuten Behandlung bei diesen Patienten ist nicht bekannt. Der Mechanismus für eine Hepatotoxizität- ist nicht bekannt.

Überdosierung

Erfahrungen zur Überdosierung von Zytiga beim Menschen sind begrenzt. Es gibt kein spezifisches Antidot. Im Falle einer Überdosierung soll die Behandlung ausgesetzt und allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überwachung von Arrhythmien, Hypokaliämie und hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer Flüssigkeitsretention. Auch die Leberfunktion soll untersucht werden.

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 [2].

Hersteller, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist:

Janssen-Cilag S.p.A.

Via C. Janssen

IT-04100 Borgo San Michele

Latina

Italien

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch:

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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.

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).

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 und beziehen sich auf die tabellarische Zusammenfassung der in Teil III.1 enthaltenen Informationen (Safety Concerns and Overview of Planned Pharmacovigilance Actions) sowie der in Teil V.3. angegebenen Zusammenfassung für risikominimierende Aktivitäten („Summary table of risk minimisation measures“). Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter, potentieller 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 3-25: Risikominimierende Maßnahmen/ Zusammenfassung

Risiko	Routine risikominimierende Maßnahmen	Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken		
Hepatotoxizität	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens (siehe Annex 7 RMP)
	Detaillierte Beschreibungen/ Informationen in den Produktinformationstexten in den Abschnitten 4.2., 4.4 und 4.8	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
Kardiale Erkrankungen	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens (siehe Annex 7 RMP)
	Detaillierte Beschreibungen/ Informationen in den Produktinformationstexten in den Abschnitten 4.4 und 4.8	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
Osteoporose, einschließlich osteoporosebedingter Frakturen	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens (siehe Annex 7 RMP)
	Detaillierte Beschreibungen/ Informationen in den Produktinformationstexten in den Abschnitten 4.4 und 4.8	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
Rhabdomyolyse/ Myopathie	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
	Detaillierte Beschreibungen/ Informationen in den Produktinformationstexten in dem Abschnitt 4.4 und 4.8	

Allergische Alveolitis	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
	Gelistet in den Produktinformationstexten im Abschnitt 4.8	
Erhöhte Arzneimittelexposition mit Nahrungsmitteln	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
	Detaillierte Beschreibungen/ Informationen in den Produktinformationstexten in den Abschnitten 4.2, 4.5 und 5.2	
Wichtige potentielle Risiken		
Anämie	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
	Detaillierte Beschreibungen/ Informationen in den Produktinformationstexten in dem Abschnitt 4.4	
Katarakt	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Keine
	Eine Beschreibung/ Information in den Produktinformationstexten ist nicht gerechtfertigt.	
Arzneimittelinteraktion (CYP2D6)	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
	Detaillierte Beschreibungen/ Informationen in den Produktinformationstexten in dem Abschnitt 4.5	
Bedeutende fehlende Informationen		
Behandlung von Patienten mit aktiver oder symptomatischer viraler Hepatitis	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
	Kurze Beschreibung in den Produktinformationstexten in dem Abschnitt 4.4	

Behandlung von Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz und chronischer Lebererkrankung	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben Kurze Beschreibung in den Produktinformationstexten in den Abschnitten 4.2, 4.3, 4.4, 5.2	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
Behandlung von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben Kurze Beschreibung in den Produktinformationstexten in dem Abschnitt 4.2	Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.
Behandlung von Patienten mit Herzerkrankungen im Sinne eines Myokardinfarktes, eines arteriellen thrombotischen Ereignisses in den letzten 6 Monaten, einer schweren oder instabilen Angina, Herzinsuffizienz der Klasse III-IV (NYHA) oder einer kardialen Ejektionsfraktion von 50%	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben Detaillierte Beschreibungen/ Informationen in den Produktinformationstexten in dem Abschnitt 4.4	Gezieltes Nachverfolgen der Ereignisse mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens (siehe Annex 7 RMP) Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.

Die oben genannten Risiken sind ebenso 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 3.4. wurde unter Zugrundelegung der gültigen Fachinformation [1] (Stand November 2017) sowie des European Union Risk Management Plans [3] 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 NV (2017): Abirateronacetat (ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten); Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2017): CHMP extension of indication variation assessment report. Stand: 12.10.2017. Report No.: EMA/CHMP/644246/2017.
3. Janssen-Cilag International N.V (2017): European Union Risk Management Plan (EU-RMP) ZYTIGA (abiraterone acetate), Stand: September 2017, Versionsnummer: 14.2.