

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi®)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.08.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	4
1.1 Administrative Informationen	4
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	8
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	9
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	4
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	5
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	8
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-9: Enzalutamid vs. Placebo: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie AFFIRM	12
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BPI	<i>Brief pain inventory</i>
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
KI	Konfidenzintervall
KIs	obere Grenze Konfidenzintervall
LHRH	<i>Luteinising Hormone-Releasing Hormone</i>
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction (<i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
n.e.	Nicht erreicht
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RR	Relatives Risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma GmbH
Anschrift:	Georg-Brauchle-Ring 64 – 66 80992 München

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Reinhard Tuschl
Position:	Head of Market Access
Adresse:	Georg-Brauchle-Ring 64 – 66 80992 München
Telefon:	Tel: +49 (0) 89 4544 1493
Fax:	+49 (0) 89 4544 5493
E-Mail:	reinhard.tuschl@astellas.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma Europe B.V.
Anschrift:	Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Enzalutamid
Markenname:	Xtandi®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Beim Prostatakarzinom wird durch die klassische Androgendeprivationstherapie entweder durch die Entfernung der Hoden (chirurgische Kastration) oder durch die Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten (medikamentöse Kastration) die Testosteronproduktion unterdrückt. Im Verlauf kommt es jedoch aufgrund verschiedener biologischer Mechanismen trotz eines Testosteronlevels unter Kastrationsniveau zu einem Fortschreiten des Tumorwachstums, das Prostatakarzinom wird kastrationsresistent. Zur Behandlung dieses Stadiums kommen verschiedene hormonelle und zytotoxische Therapien und *Best-Supportive-Care* in Frage.

Die zugelassenen Chemotherapeutika aus der Klasse der Taxane (Docetaxel und Cabazitaxel), das Antitumorantibiotikum Mitoxantron sowie Estramustin (Alkylantien) wirken zytotoxisch bzw. zytostatisch und hemmen die Zellteilung und das Tumorwachstum.

Als weitere antihormonelle Therapie ist Abirateronacetat zugelassen, es wirkt über eine Androgen-Biosynthesehemmung.

Enzalutamid zeigt einen anderen Wirkmechanismus. Als Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalweges greift es an drei Stellen an: Es blockiert den Androgenrezeptor, hemmt die Translokation des Rezeptorkomplexes in den Zellkern und reduziert im Zellkern die Bindung des Rezeptorkomplexes an die DNA sowie die Rekrutierung von für die Transkription notwendigen Co-Aktivatoren. Präklinische Studien zeigten, dass Enzalutamid das Zellwachstum verlangsamt, den Zelltod induziert und zu einer Verkleinerung des Tumors führt.

Enzalutamid ist beim metastasierten kastrationsresistenten Stadium des Prostatakarzinoms nach einer Chemotherapie wirksam und verträglich.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	21.06.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	<i>Best-Supportive-Care</i>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Für das Anwendungsgebiet „Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“ wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: *„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamide zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, die eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (z.B. adäquate Schmerztherapie). Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“*

Astellas stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Für erwachsene Männer mit kastrationsresistentem metastasiertem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, wird mit hoher Ergebnissicherheit (Evidenzstufe Ib) ein **erheblicher medizinischer Zusatznutzen** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (*Best-Supportive-Care*) belegt.

Die AFFIRM-Studie (randomisierte, placebokontrollierte, multinationale, multizentrische, Phase-III-Doppelblindstudie) ergab bereits zur Interimanalyse einen signifikanten Überlebensvorteil für Enzalutamid, weshalb die Studie vorzeitig beendet wurde: Für Patienten unter Enzalutamid-Behandlung wurde ein Überlebensvorteil von 4,8 Monaten gegenüber den Patienten in der Placebogruppe gezeigt. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich dabei von 13,6 Monaten (95 %-KI [11,3; 15,8]) auf 18,4 Monate (95 %-KI [17,3; n.e.]), wobei das Hazard Ratio 0,63 (95 %-KI [0,53; 0,75], $p < 0,0001$) zugunsten von Enzalutamid betrug.

Im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung erwies sich die Behandlung mit Enzalutamid auf Studienpopulationsebene zudem für die Endpunkte „radiographisches progressionsfreies Überleben“ (Enzalutamid: 8,3 Monate (95 %-KI [8,2; 9,4]; Placebo: 2,9 Monate (95 %-KI [2,8; 3,4]) HR = 0,40 (95 %-KI [0,35; 0,47], absoluter Unterschied: 5,4 Monate; $p < 0,0001$), „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ (absoluter Unterschied: 3,4 Monate HR = 0,69 (95 %-KI [0,57; 0,84], $p = 0,0001$), „Schmerzprogressionsrate“ (*Responder-Analyse*: RR = 0,71 (95 %-KI [0,59; 0,87], $p = 0,0008$), „Zeit bis zur Schmerzprogression“ (HR = 0,56 (95 %-KI [0,41; 0,78], $p = 0,0004$), „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ (*Responder-Analyse*: RR = 2,81 (95 %-KI [2,05; 3,84], $p < 0,0001$; „Gegenereignis“: RR = 0,68 [0,63; 0,74]) und hinsichtlich des Auftretens „Unerwünschter Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 “ (RR = 0,85 (95 %-KI [0,76; 0,96], $p = 0,009$) als die statistisch signifikant überlegene Therapie.

Für alle anderen Endpunkte („Schmerzlinderung“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“, „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“) gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die vorliegenden multiplen Subgruppen-Analysen wurden *a posteriori* definiert und durchgeführt, die Fallzahlberechnung war nicht darauf abgestimmt und die Randomisierung war nur nach zwei Merkmalen stratifiziert (ECOG-Performance-Status und Punktzahl der Frage 3 des BPI). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurden Aussagen bzgl. eines Zusatznutzens von Enzalutamid in Subgruppen nur als Hinweis bewertet und somit den Ergebnissen, die sich auf die Ebene der Studienpopulation beziehen, untergeordnet. Die Ergebnisse zeigten keine klaren Trends für Effekte in Subgruppen, die nicht auch in der Studienpopulation gezeigt wurden, so dass sich insgesamt ein erheblicher Zusatznutzen auf der Ebene der Studienpopulation ergibt.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die **Therapie mit Enzalutamid + Best-Supportive-Care** im Vergleich zur Behandlung mit *Best-Supportive-Care* alleine als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, zeigte in der Zulassungsstudie AFFIRM einen **erheblichen, medizinisch bedeutsamen Zusatznutzen**.

Da es sich bei der Datengrundlage mit der Studie AFFIRM mit insgesamt 1.199 teilnehmenden Patienten um eine der größten bisher durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial in dieser Indikation handelte, die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auch weitere Anforderungen der EMA an eine *pivotal study* erfüllen und vom IQWiG gefordert werden, wurde die Aussagekraft für den Zusatznutzen als „**Beleg**“ gewertet.

Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene, mit Ausnahme der Lebensqualität, war niedrig. Subgruppen-Analysen ergaben keine wesentlichen Abweichungen von den Ergebnissen auf Ebene der Studienpopulation, so dass sie aufgrund ihrer methodischen Schwäche (u.a. geringe Fallzahl, post hoc Definition) nicht zu einer Veränderung der Gesamtbeurteilung des Zusatznutzens führten.

Der erhebliche Zusatznutzen von Enzalutamid + *Best-Supportive-Care* im Vergleich zur Behandlung mit *Best-Supportive-Care* zeigt sich sowohl in einer signifikanten Verbesserung des Überlebens, wie auch in einer Reduktion der Schmerzen, der Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und einer Verbesserung der Lebensqualität. (weitere Daten siehe Tabelle 1-9)

Bereits zur Interimanalyse ergab sich ein **signifikanter Überlebensvorteil von 4,8 Monaten für Enzalutamid** gegenüber der Placebogruppe, weshalb die Studie vorzeitig beendet wurde (Gesamtüberleben Placebo 13,6 Monate (95 %-KI [11,3; 15,8]); Enzalutamid: 18,4 Monate (95 %-KI [17,3; n.e.] HR = 0,63 (95 %-KI [0,53; 0,75], $p < 0,0001$).

Für alle anderen Endpunkte zur Effektivität („Schmerzlinderung“ „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Das Sicherheitsprofil ergab vergleichbare, teils bessere Ergebnisse unter Enzalutamid + *Best Supportive Care* im Vergleich zur Behandlung mit *Best Supportive Care*. Für die „Unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 “ ergab sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil für die Patienten unter Enzalutamid (RR = 0,85 (95 %-KI [0,76; 0,96], $p = 0,009$), während die anderen Endpunkte zur Sicherheit („Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen zeigen.

Die Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität sowie Morbidität und Lebensqualität ergibt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Enzalutamid im Vergleich zu Best Supportive Care auf der Ebene der Zulassungspopulation, der nicht durch negative Effekte relativiert wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Enzalutamid vs. Placebo: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie AFFIRM

	Enzalutamid vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR = 0,63 [0,53; 0,75] absolute Differenz: 4,8 Monate absoluter Zeitraum: 18,4 vs. 13,6 Monate p < 0,0001	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 0,85 Beleg für Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)	HR = 0,40 [0,35; 0,47] absolute Differenz: 5,4 Monate absoluter Zeitraum: 8,3 vs. 2,9 Monate p < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende /schwere Symptome / Folgekomplikationen KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation	HR = 0,69 [0,57; 0,84] absolute Differenz: 3,4 Monate absoluter Zeitraum: 16,7 vs. 13,3 Monate p = 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende /schwere Symptome / Folgekomplikationen KIs < 0,90 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Schmerzlinderung	RR = 6,73 [0,99; 45,88] p > 0,05	Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder –schaden
Schmerzprogressionsrate (Responder-Analyse)	RR = 0,71 [0,59; 0,87] p = 0,0008	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen KIs < 0,90 Hinweis ^c auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Schmerzprogressionsrate (Veränderung gegenüber Studienbeginn)	SMD = -0,48 [-0,62; -0,34] p < 0,0001	Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Responder-Analyse ^d
Zeit bis zur Schmerzprogression	HR = 0,56 [0,41; 0,78] absolute Differenz: n.e. p = 0,0004	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen KIs < 0,80 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Enzalutamid vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a		
FACT-P (<i>Responder</i> -Analyse)	RR = 2,81 [2,05; 3,84] Gegenereignis: RR = 0,68 [0,63; 0,74] ^b p < 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität KIs < 0,75 Hinweis ^c auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
FACT-P (Veränderung letzte Erhebung gegenüber Studienbeginn)		
- FACT-P Gesamtpunktzahl	SMD = 0,42 [0,27; 0,56] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der <i>Responder</i> -Analyse ^d
- FACT-G Gesamtpunktzahl	SMD = 0,36 [0,21; 0,50] p < 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der <i>Responder</i> -Analyse ^d
EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl (Veränderung Woche 49 gegenüber Studienbeginn)	SMD = 0,85 [-0,69; 2,40] p = 0,26	Endpunktkategorie: Lebensqualität Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl (Veränderung last assessment gegenüber Studienbeginn)	SMD = -0,03 [-0,36; 0,30] p = 0,86	Endpunktkategorie: Lebensqualität Hinweis auf keinen Zusatznutzen oder -schaden
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse	RR = 1,00 [0,99; 1,02] p = 0,67	Endpunktkategorie: Nebenwirkungen Beleg für keinen Zusatznutzen oder - schaden
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥ 3	RR = 0,85 [0,76; 0,96] p = 0,009	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR = 0,87 [0,74; 1,02] p = 0,08	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Beleg für keinen Zusatznutzen oder - schaden
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR = 0,78 [0,53; 1,15] p = 0,20	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Beleg für keinen Zusatznutzen oder - schaden
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR = 0,82 [0,43; 1,58] p = 0,55	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Beleg für keinen Zusatznutzen oder - schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Enzalutamid vs. Placebo	Ausmaß des Zusatznutzens
Zielgröße	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
<p>a: Subskalen aus Platzgründen nicht dargestellt</p> <p>b: Berechnung des RR für das Gegenereignis</p> <p>c: Liegt ein hohes Verzerrungspotenzials vor, wurde die Aussagekraft um eine Kategorie gemindert, d.h. ein Beleg wurde in einem solchen Fall als Hinweis bewertet.</p> <p>d: Wie in den Methoden 4.0 [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011] vorgeschlagen, wurde zur Ableitung des Zusatznutzens eine <i>Responder</i>-Analyse durchgeführt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall</p> <p>KIs: obere Grenze Konfidenzintervall</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RR: Relatives Risiko <p>HR: Hazard Ratio</p> <p>SMD: <i>Standardized Mean Difference</i></p> <p>CTCAE: <i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i></p> <p>n.e.: nicht erreicht</p>		

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Vorsteherdrüse des Mannes. Es stellt die häufigste Krebserkrankung bei Männern dar und ist die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern. Die Ursachen der Prostataerkrankung sind bis heute weitgehend unklar. Das Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, steigt z. B. mit zunehmendem Alter und bei familiärer Disposition, zudem ist das Risiko für bestimmte Ethnien/Lokalisationen erhöht.

Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom kann über einige Jahre unbemerkt bestehen. In diesem Stadium verläuft die Erkrankung häufig asymptomatisch. Nach Diagnosestellung erfolgt in der Regel eine Therapie mit Hormonanaloga, die eine chemische Kastration bewirken. Allerdings kommt es bei vielen Patienten nach 20–30 Monaten trotz adäquater Therapie zu einer erneuten Progression, dem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Liegen zusätzlich Metastasen vor, wird dieses Stadium als metastasiertes kastrationsresistentes Stadium (mCRPC) bezeichnet.

Die weitere Ausdehnung des Tumors sowie Metastasen können zum Auftreten von klinischen Symptomen führen: Neben den durch die Prostatavergrößerung assoziierten Problemen, wie Verengung der Harnröhre, Verbleib von Restharn in der Harnblase oder Beschwerden und Schmerzen beim Wasserlassen, können weitere Symptome durch die Bildung von Metastasen bedingt sein, wie z.B. Schmerzen, Ödeme oder skelettale Ereignisse / Frakturen. Auch erhebliche allgemeine Einschränkungen, wie Erschöpfung, Leistungsabfall, Appetit- und Gewichtsverlust können auftreten. Depressionen und Angstzustände, auch in Bezug auf eine Chemotherapie, sind keine Seltenheit.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Prostatakarzinom ist die dritthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung bei Männern. Beim mCRPC liegt eine palliative Situation vor, Therapieziele sind Lebenszeitverlängerung, Symptomkontrolle sowie Verbesserung / Erhalt der Lebensqualität.

Das Chemotherapeutikum Cabazitaxel verlängert die Überlebenszeit von Docetaxel-vorbehandelten Patienten gegenüber Mitoxantron um 2,4 Monate. Die Therapie ist mit schweren Nebenwirkungen (z. B. Grad 3/4 Neutropenien) und einer aufwändigen Administration (intravenöse Gabe, Prä- und Komedikation) verbunden.

Ebenfalls bei Docetaxel-vorbehandelten Patienten erreichte Abirateronacetat eine signifikante Überlebenszeitverlängerung (4,6 Monate) gegenüber Placebo bei vergleichbaren Nebenwirkungen. Es kann vom Patienten selbst zuhause eingenommen werden (orale Gabe), eine Komedikation mit Prednison/Prednisolon ist erforderlich.

Die verfügbaren Therapien decken trotz verbesserter Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofil nicht den therapeutischen Bedarf. Jede weitere Behandlungsoption stellt bereits eine therapeutische Verbesserung dar.

Enzalutamid verlängerte das Gesamtüberleben von Chemotherapie-vorbehandelten Patienten im Vergleich zu Placebo um 4,8 Monate auf 18,4 Monate. Nebenwirkungen waren vergleichbar oder besser (UE CTCAE Grad ≥ 3 signifikant weniger häufig) unter Enzalutamid. Eine Prämedikation ist nicht erforderlich.

Enzalutamid bietet in einem Therapiefeld mit limitierten Behandlungsmöglichkeiten eine wirksame und gut verträgliche Erweiterung der Optionen. Dies ist vor allem für Patienten, die bereits einen langen Krankheits- und Therapieverlauf erfahren haben, von großer Bedeutung.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	6.300

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Die Patientengruppe und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, unterscheidet sich nicht von der Gruppe der Patienten in der Zielpopulation.

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	erheblich	6.300
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^c	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^c
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	36.303,14 € (= 253 Behandlungstage/Jahr x 158,16 € Tagestherapiekosten ^b)	228.709.789,73 € ^d

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient:

Als Tagestherapiekosten pro Patient ergeben sich: 4.017,74 € (Kosten pro Packung abzüglich aller gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) : 28 (112 Tabletten/Packung. entsprechen 28 Behandlungstagen) = 143,49 € Tagestherapiekosten pro Patient.

Jahrestherapiekosten pro Patient: 143,49 € x 253 Behandlungstage/Jahr = 36.303,14 €

c: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt.

d: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt: 36.303,14 € (Jahrestherapiekosten pro Patient) x 6.300 Patienten (Anzahl GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation) = 228.709.789,73 €

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
228.709.789,73 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	proredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	36.303,14 € (= 253 Behandlungstage/ Jahr x 143,49 € Tagestherapiekosten) ^d	228.709.789,73 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt.</p> <p>c: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt: 36.303,14 €(Jahrestherapiekosten pro Patient) x 6.300 Patienten (Anzahl GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation) = 228.709.789,73 €</p> <p>d: Da sich im Rahmen der AFFIRM-Studie die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zur Therapie mit Enzalutamid durchgeführten <i>Best Supportive Care</i> Behandlung nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführten <i>Best Supportive Care</i> Behandlung unterschieden (siehe Tabelle 4-12 in Modul 4A dieses Dossiers), müssen die Kosten für BSC in den beiden Vergleichsarmen als gleich angesehen werden. Insofern entstehen keine zusätzlichen Kosten für die GKV und die Kosten für BSC gehen nicht in die Berechnung mit ein.</p>				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
228.709.789,73 €

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	progredientes mCRPC nach Docetaxel-Therapie	Best-Supportive-Care	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	0 € ^b	0 € ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Da sich im Rahmen der AFFIRM-Studie die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zur Therapie mit Enzalutamid durchgeführten *Best Supportive Care* Behandlung nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführten *Best Supportive Care* Behandlung unterschieden (siehe Tabelle 4-12 in Modul 4A dieses Dossiers), müssen die Kosten für BSC in den beiden Vergleichsarmen als gleich angesehen werden. Insofern entstehen keine zusätzlichen Kosten für die GKV und die Kosten für BSC gehen nicht in die Berechnung mit ein.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Enzalutamid wird oral eingenommen, die Kapseln sollten als Ganzes mit Wasser geschluckt werden (zu oder unabhängig von den Mahlzeiten).

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Kapseln) 1x täglich.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Bei toxischen Wirkungen (Schweregrad ≥ 3) oder intolerabler Nebenwirkung sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf einen Schweregrad ≤ 2 zurückgegangen sind.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es gibt kein Antidot für Enzalutamid. Bei Überdosierung sollte die Behandlung mit Enzalutamid abgesetzt und supportive Maßnahmen eingeleitet werden (Halbwertszeit 5,8 Tage). Möglicherweise besteht ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle.

Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile und für Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können.

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B). Da keine Daten für schwere Leberfunktionsstörung vorliegen und Enzalutamid primär hepatisch eliminiert wird, wird Enzalutamid nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen.

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

Patienten mit einem kürzlichen Myokardinfarkt (innerhalb der vergangenen 6 Monate) oder mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der vergangenen 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im NYHA-(New York Heart Association-)Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfraction (LVEF) $\geq 45\%$), mit einem langen QT-Intervall, mit einem QTcF > 470 ms, mit Bradykardie oder mit unkontrolliertem Bluthochdruck wurden aus der AFFIRM-Studie ausgeschlossen.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Enzalutamid bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren (z.B. zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus; gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die die Krampfschwelle senken).

Enzalutamid könnte einen leichten Einfluss auf Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren sollten auf das Risiko hingewiesen werden.

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann die Effektivität vieler gängiger Arzneimittel beeinflussen. Vor Behandlungsbeginn, sollte man sich einen Überblick über gleichzeitig angewendete Arzneimittel verschaffen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid ist bekannt für CYP2C8-Inhibitoren und –Induktoren und CYP3A4-Inhibitoren und –Induktoren.

Die Gefahr einer Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol ist bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Enzyminduktor vermutlich höher.

Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulanzen sollte vermieden werden.

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