

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von <i>Time-to-Event</i> Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten	16
Tabelle 1-9: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von dichotomen Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten	17
Tabelle 1-10: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von <i>Time-to-Event</i> Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten.....	18
Tabelle 1-11: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Basis der <i>Hazard Ratio</i> zur Verträglichkeit für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von <i>Time-to-Event</i> Analysen; <i>Safety</i> -Population: Enzalutamid N = 930 Patienten; Vergleichsgruppe N = 465 Patienten.....	18
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EORTC QLQ-PR25	<i>EORTC Quality of Life Questionnaire (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 Items)</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life Five-Domain Scale</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale</i>
EU	Europäische Union
FACT-P	<i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i>
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCID	<i>Minimal Clinically Important Difference</i>
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MFS	Metastasen-freies Überleben
mpMRT	Multiparametrisches Magnetresonanztomografie
MRP2	<i>Multidrug Resistance-Associated Protein 2</i>
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAT3	<i>Organic Anion Transporter 3</i>
OCT1	<i>Organic Cation Transporter 1</i>
PCa	Prostatakarzinom
P-gp	P-Glykoprotein
PT	<i>Preferred Term</i>
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	<i>PSA doubling time</i>
PSMA-PET	Prostata-spezifische Membran-Antigen-Positronen-Emissions-Tomographie
RR	Relatives Risiko
SOC	<i>System Organ Class</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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:	Ridlerstraße 57 80339 München

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

Name:	Dr. Anne Röseler
Position:	Market Access Medicines Lead
Adresse:	Ridlerstraße 57 80339 München
Telefon:	+49 (0) 89 4544 01
Fax:	+49 (0) 89 4544 5066
E-Mail:	anne.roeseler@astellas.com

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 Handelsnamen 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
Handelsname:	Xtandi™
ATC-Code:	L02BB04

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 (PCa) wird durch die klassische Androgendeprivationstherapie (ADT) entweder durch die Entfernung der Hoden oder durch die Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten die Testosteronproduktion unterdrückt. Im Krankheitsverlauf kann es aber trotz eines Testosteronlevels unter Kastrationsniveau zu einem Fortschreiten des Tumorwachstums kommen, das PCa wird kastrationsresistent. Im nicht-metastasierten Stadium des kastrationsresistenten PCa mit hohem Risiko für eine Metastasierung kommen grundsätzlich verschiedene hormonelle und zytotoxische Therapien in Frage.

- Mittels Antiandrogenen (z. B. Bicalutamid), welche den Androgenrezeptor (AR) partiell blockieren, kann die Wirkung von Testosteron unterbunden werden.
- Die LHRH-Analoga (z. B. Leuprorelin) binden an die LHRH-Rezeptoren in der Hypophyse und unterdrücken die Sekretion des LH und FSH, worauf wiederum die Testosteron-Synthese bis auf das Kastrationsniveau inhibiert wird.
- Der GnRH-Antagonist Degarelix bindet hingegen an die GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse wodurch die Ausschüttung der Hormone, LH und FSH, und daraufhin auch die Ausschüttung von Testosteron unterdrückt wird.
- Das Zytostatikum Estramustin wirkt zytotoxisch bzw. zytostatisch und hemmt die Zellteilung und das Tumorwachstum.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Enzalutamid besitzt einen deutlich umfassenderen Wirkmechanismus. Es greift an drei Stellen an: Erstens blockiert es den AR, zweitens hemmt es die Translokation des Rezeptorkomplexes in den Zellkern und drittens reduziert es im Zellkern die Bindung des Rezeptorkomplexes an die DNA sowie die Rekrutierung von für die Transkription notwendigen Co-Aktivatoren, wodurch die Expression AR-regulierter Gene gehemmt wird.

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
Zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.	23.10.2018	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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	21.06.2013
Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	28.11.2014

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	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.
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 erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung unter Androgendeprivationstherapie fortgeschritten ist*“ wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 10.08.2017 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- *das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.*“

Die Geschäftsstelle erläuterte, dass unter einer konventionellen ADT im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden wird.

Der Indikationstext bei Zulassung lautet folgendermaßen:

„Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.“

Aus Sicht von Astellas hat die Konkretisierung des Zulassungstextes hinsichtlich Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung keinerlei Auswirkungen auf die vom G-BA festgelegte zVT. In den Leitlinien werden alle Patienten mit nmCRPC, ohne Unterscheidung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zwischen Hochrisiko-Patienten und nicht-Hochrisiko-Patienten, derzeit gleichermaßen mit einer ADT behandelt. Folglich geht Astellas von einer Übertragbarkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den konkretisierenden Zulassungstext aus.

Astellas stimmt der Festlegung der zVT zu und legt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „...*das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation*“ dar.

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 Hochrisiko-nmCRPC wird ein **beträchtlicher Zusatznutzen** im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT beansprucht (siehe auch Tabelle 1-8, Tabelle 1-9, Tabelle 1-10 und Tabelle 1-11).

Datengrundlage ist die randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppel-verblindete Phase-III-Studie PROSPER mit 1.401 randomisierten Patienten (ITT-Population: Enzalutamid 933 Patienten; Vergleichsgruppe 468 Patienten; *Safety*-Population 930 bzw. 465 Patienten).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von *Time-to-Event* Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten

Enzalutamid/ADT	Vergleichsgruppe/ADT	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Median [95 %-KI] Monate	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß
Morbidität – <i>Time-to-Event</i>-Analysen				
<i>Metastasen-freies Überleben (MFS)</i>				
36,6 [33,1; n. e.]	14,7 [14,2; 15,0]	0,29 [0,24; 0,35]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<i>Zeit bis zur PSA-Progression</i>				
37,2 [33,2; n. e.]	3,9 [3,8; 4,0]	0,07 [0,05; 0,08]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
<i>Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie</i>				
39,6 [37,8; n. e.]	17,7 [16,2; 19,7]	0,21 [0,17; 0,26]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i>				
n. e. [38,1; n. e.]	39,7 [38,9; 41,3]	0,38 [0,28; 0,51]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<i>EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 7 mm</i>				
22,1 [18,5; 25,7]	14,8 [11,1; 18,2]	0,75 [0,63; 0,90] ^a	p = 0,0013	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
<i>EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 10 mm</i>				
25,8 [22,4; 30,0]	18,4 [14,8; 18,7]	0,69 [0,58; 0,83]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
<i>EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 9 Punkte)</i>				
36,9 [33,3; n. e.]	25,9 [18,5; 29,5]	0,57 [0,46; 0,72]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Enzalutamid/ADT	Vergleichsgruppe/ ADT	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Median [95 %-KI] Monate	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß
EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID \geq 4 Punkte)				
33,2 [29,5; n. e.]	25,9 [18,4; 29,7]	0,72 [0,59; 0,89]	p = 0,0018	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering
EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID \geq 15 Punkte)				
n. e. [33,2; n. e.]	24,2 [11,1; n. e.]	0,48 [0,27; 0,88]	p = 0,0153	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering
a: Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde das Ergebnis auf Basis von drei Nachkommastellen herangezogen: 0,753 [0,633; 0,895] ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i> ; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i> ; MFS: Metastasen-freies Überleben; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostata-spezifisches Antigen				

Tabelle 1-9: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von dichotomen Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten

Enzalutamid/ADT	Vergleichsgruppe/ ADT	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie, Ausmaß
Morbidität – Dichotome Analysen				
PSA-Ansprechen – Abnahme \geq 50 %				
712 (76,3)	11 (2,4)	32,47 [18,09; 58,28]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PSA-Ansprechen – Abnahme \geq 90 %				
522 (55,9)	2 (0,4)	130,92 [32,80; 522,53]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr nachweisbare Level				
90 (9,6)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: nicht quantifizierbar
ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; RR: Relatives Risiko				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von *Time-to-Event* Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten

Enzalutamid/ADT	Vergleichsgruppe/ADT	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Median [95 %-KI] Monate	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – <i>Time-to-Event</i>-Analysen				
<i>FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 10 Punkte)</i>				
22,1 [18,6; 25,9]	18,4 [14,9; 19,4]	0,82 [0,69; 0,99]	p = 0,0369	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
<i>FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 3 Punkte)</i>				
36,7 [33,1; 38,2]	29,5 [22,2; 33,2]	0,68 [0,55; 0,85]	p = 0,0008	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
<i>FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 3 Punkte)</i>				
18,4 [14,9; 18,7]	14,7 [11,1; 16,2]	0,79 [0,67; 0,93]	p = 0,0042	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate</i> ; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; MCID: <i>Minimal Clinically Important Difference</i>				

Tabelle 1-11: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Basis der *Hazard Ratio* zur Verträglichkeit für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von *Time-to-Event* Analysen; *Safety*-Population: Enzalutamid N = 930 Patienten; Vergleichsgruppe N = 465 Patienten

Statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid		Statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid	
<i>Preferred Term</i> & SOC	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	<i>Preferred Term</i> & SOC	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE)</i>			
Harnwegsinfektionen (PT)	HR: 0,46 [0,28; 0,74]; p = 0,0012	Erkrankung des Nervensystems (SOC)	HR: 2,14 [1,64; 2,78]; p < 0,0001
Hämaturie (PT)	HR: 0,65 [0,43; 0,99]; p = 0,0410	Fatigue (PT)	HR: 2,45 [1,87; 3,21]; p < 0,0001
Harnretention (PT)	HR: 0,22 [0,12; 0,40]; p < 0,0001	Sturz (PT)	HR: 2,01 [1,23; 3,28]; p = 0,0046
		Gewichtsabnahme (PT)	HR: 3,36 [1,53; 7,40]; p = 0,0014
		Appetitabnahme (PT)	HR: 2,21 [1,33; 3,67]; p = 0,0018

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid		Statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid	
<i>Preferred Term & SOC</i>	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	<i>Preferred Term & SOC</i>	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe
		Schwindelgefühl (PT)	HR: 2,02 [1,24; 3,29]; p = 0,0038
		Kopfschmerz (PT)	HR: 1,91 [1,19; 3,09]; p = 0,0069
		Hitzewallung (PT)	HR: 1,59 [1,09; 2,30]; p = 0,0145
		Hypertonie (PT)	HR: 1,97 [1,27; 3,08]; p = 0,0022
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Harnwegsinfektionen (PT)	HR: 0,29 [0,09; 0,98]; p = 0,0341		
Rückenschmerzen (PT)	HR: 0,08 [0,01; 0,84]; p = 0,0086		
Akutes Nierenversagen (PT)	HR: 0,19 [0,05; 0,66]; p = 0,0039		
Harnretention (PT)	HR: 0,27 [0,10; 0,77]; p = 0,0087		
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE ≥ 3			
Hämaturie (PT)	HR: 0,44 [0,21; 0,92]; p = 0,0255	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	HR: 2,40 [1,01; 5,71]; p = 0,0412
Akutes Nierenversagen (PT)	HR: 0,21 [0,06; 0,72]; p = 0,0065	Fatigue (PT)	HR: 3,75 [1,13; 12,42]; p = 0,0230
Harnretention (PT)	HR: 0,26 [0,07; 0,97]; p = 0,0315		
Lungenembolie (PT)	HR: 0,19 [0,04; 0,79]; p = 0,0114		
Abbruch aufgrund von UE			
Erkrankung der Niere und der Harnwege (SOC)	HR: 0,15 [0,04; 0,61]; p = 0,0022	Fatigue (PT)	HR: > 100; [0,00; n. b.]; p = 0,0031
Falls keine erklärenden <i>Preferred Terms</i> identifiziert wurden, sind die signifikanten Ergebnisse auf Ebene der <i>System Organ Class</i> dargestellt. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. b.: nicht bestimmbar; PT: <i>Preferred Terms</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i>			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	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)

Mortalität: zum gegenwärtigen Datenschnitt noch kein Zusatznutzen nachweisbar

Erster Datenschnitt zum 28.06.2017: Nach Eintritt von 165 Todesfällen (103 bzw. 11,0 % Enzalutamid; vs. 62 bzw. 13,2 % Vergleichsgruppe; HR: 0,79 [0,58; 1,09]) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Eine confirmatorische Analyse des beobachteten Vorteils bei den progressionsbedingten Todesfällen (5,5 % bzw. 51 Patienten unter Enzalutamid vs. 9,6 % bzw. 45 Patienten in der Vergleichsgruppe) war nicht Gegenstand des statistischen Analyseplans.

Dieser positive Trend zugunsten für Enzalutamid setzt sich im zweiten Datenschnitt vom 31.05.2018 fort: Insgesamt 288 Todesfälle (184; bzw. 19,7 % Enzalutamid; vs. 104 bzw. 22,2 % Vergleichsgruppe; HR: 0,83 [0,65; 1,06]). Progressionsbedingte Todesfälle (11,1 % bzw. 104 Patienten unter Enzalutamid vs. 16,7 % bzw. 78 Patienten in der Vergleichsgruppe).

Ein Zusatznutzen im Endpunkt Mortalität ist somit zum gegenwärtigen Datenschnitt **nicht nachweisbar**.

Morbidität: beträchtlicher Zusatznutzen

Die **beträchtlichen Morbiditätsvorteile für den Zusatznutzen** (Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9) von Enzalutamid zeigten sich insbesondere in:

- einer *erheblichen* Verlängerung des Metastasen-freien Überlebens;
- einer *beträchtlichen* Verlängerung der Zeit bis zur PSA-Progression;
- einem *beträchtlichen* Vorteil im PSA-Ansprechen;
- einer *erheblichen* Verzögerung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie;
- einer *erheblichen* Verzögerung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie;
- einer *geringen* Verzögerung um eine anhaltende Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS (sowohl ≥ 7 mm als auch ≥ 10 mm);
- einer *beträchtlichen* Verlängerung der Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik (insbesondere Miktionsbeschwerden, Darmfunktion und Inkontinenzhilfe) anhand des EORTC QLQ-PR25;

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: beträchtlicher Zusatznutzen

Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Enzalutamid in der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (Tabelle 1-10) zeigt sich auch in einer längeren Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P (späteres Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung bei der Gesamtskala, dem seelischen Wohlbefinden und der prostata-spezifischen Subskala).

Sicherheit: kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigten sich unter Enzalutamid positive wie negative Effekte (Tabelle 1-11). Neben dem Auftreten der aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid konnten nur noch wenige nicht-schwerwiegende Ereignisse von zudem geringerer klinischer Relevanz beobachtet werden (z. B. Appetitabnahme, Gewichtsabnahme). Weiterhin waren diese Effekte gut identifizierbar, behandelbar und reversibel. Dagegen unterstützt die Verminderung der prostata-spezifischen Symptome, wie Harnretention, akutes Nierenversagen, Hämaturie [einschließlich für schwerwiegende Ereignisse und nach CTCAE Grad ≥ 3] den Einsatz von Enzalutamid im neuen Anwendungsgebiet. Dieser Vorteil spiegelt sich in den Morbiditätspunkten wider.

Auffällig ist die signifikant erhöhte Anzahl „Zum Tod führende UEs, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ (32 vs. 3 bzw. 3,4 % vs. 0,6 %). Hierbei ist zu betonen, dass nur 2 der 32 Todesfälle im Enzalutamid-Arm der Studienmedikation zugesprochen wurden. Zudem trat die überwiegende Anzahl der Todesfälle

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im Enzalutamid-Arm (19 [2,4 %]) > 365 Tage nach Beginn der Studienmedikation auf. Durch die frühzeitige Krankheitsprogression im Vergleichsarm und dem damit einhergehenden Wechsel auf eine Folgetherapie wurden die dort auftretenden Todesfälle nicht mehr den unerwünschten Ereignissen zugeordnet, da diese außerhalb der *Safety-Reporting-Period* (inklusive 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) auftraten.

Im Gegensatz dazu werden bei Enzalutamid durch die wirksame Verzögerung der Krankheitsprogression Todesfälle erfasst, die zum einen aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression auftreten sowie zum anderen aus Komorbiditäten resultieren, die dem hohen Alter der Patienten (Durchschnitt: 73,8 Jahre) geschuldet sind. Die schnelle Krankheitsprogression der Patienten im Vergleichsarm sowie die dadurch bedingte unterschiedliche Erfassung von Ereignissen in diesem Endpunkt ermöglichen keine adäquate Aussage, die Rückschlüsse über die Behandlung mit Enzalutamid zulassen. Zudem zeigten sich in den Auswertungen nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Muster für das Auftreten einzelner Ereignisse.

Damit ist für Enzalutamid in der Endpunktkategorie **Sicherheit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder -schaden** zu sehen.

Ergebnissicherheit:

Die PROSPER-Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf und wurde aufgrund ihrer Größe und der Ergebnissicherheit als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen gewertet. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene – mit Ausnahme der Dimensionen Inkontinenzhilfe und Sexualfunktion des EORTC QLQ-PR25 – war niedrig, für Subgruppen ergaben sich keine systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Ebene der Zulassungspopulation.

Zusammenschau:

Die Zusammenschau der statistisch signifikant positiven Effekte in den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie insgesamt einer vergleichbaren Sicherheit ergibt einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation bei Patienten mit einem Hochrisiko-nmCRPC.

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) 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)

Die Zielpopulation sind erwachsene Männer mit Hochrisiko-nmCRPC, d. h. Patienten die unter ADT einen nachhaltigen Anstieg des PSA-Wertes trotz Testosteronspiegel unter Kastrationsniveau ohne Nachweis einer Metastasierung aufweisen, jedoch ein hohes Risiko für diese besitzen. Diese Patienten zeigen einen guten Gesundheitszustand mit wenigen Symptomen oder Schmerzen. Folglich besitzt dieses Krankheitsstadium einen überwiegend asymptomatischen Verlauf, mit Ausnahme der Symptome, die aus der ADT resultieren.

Die wichtigsten Prädiktoren für einen positiven Nachweis einer Metastasierung sind der PSA-Wert sowie die PSADT. Eine frühzeitige und verlässliche Identifizierung von Metastasen mittels bildgebender Verfahren ist von hoher Bedeutung zur Gewährleistung des Ansprechens der Behandlung.

Mit Übergang in das mCRPC verschlechtert sich die Überlebensprognose der Patienten und es findet ein Wechsel in ein eher symptomatisches Krankheitsbild statt. Die Metastasierung führt u. a. zu Schmerzen und einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität – auch aufgrund der Toxizität der verabreichten Chemotherapie. Ziel der Behandlung ist die Metastasierung bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC möglichst lange hinauszuzögern und damit das Auftreten von Symptomen und die Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes möglichst lange zu vermeiden.

Innovationen in der Bildgebung (z. B. PSMA-PET/CT oder mpMRT) fokussieren genau auf die zugrundeliegende Zielpopulation der aktuellen Indikationserweiterung von Enzalutamid. Dabei geht es insbesondere um die zukünftig viel frühere Diagnose von Metastasen < 8 mm und Metastasenherden, wodurch sich die Populationsgröße des Hochrisiko-nmCRPC künftig verringern wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Bisher liegt wenig Evidenz zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC vor, was sich auch in einem fehlenden Therapiestandard widerspiegelt.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bei der Gesamtpopulation der nmCRPC-Patienten ein „abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der Androgendeprivation“, diese Empfehlung ist folglich auch auf die Hochrisiko-nmCRPC-Patienten anzuwenden. Zudem empfehlen die Leitlinien, die Patienten aufgrund der nur schwach verfügbaren Evidenz im Rahmen klinischer Studien zu behandeln, zumal die zugelassenen Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid) mit höheren Nebenwirkungen einhergehen.

Die Patienten mit nmCRPC weisen wenig initiale Harn- (z. B. häufige Miktion, Blut im Urin), Darm- (z. B. Blut im Stuhl, Obstipation) und sexuelle Symptome (z. B. unzureichende Erektion) auf. Die Progression zum mCRPC ist mit einer schnellen und signifikanten Verschlechterung dieser Symptomatik und der Lebensqualität assoziiert. Hinzu kommen die toxischen Wirkungen der nachfolgenden Chemotherapie sowie die Verringerung der Lebenserwartung nach Metastasierung.

Folglich besteht ein Bedarf an zugelassenen Therapieoptionen, die zum einen ihre Wirksamkeit im Rahmen von klinischen Studien unter Beweis gestellt haben sowie den allgemein guten Gesundheitszustand der Hochrisiko-nmCRPC-Patienten mit nur gering ausgeprägter Symptomatik erhalten und eine nachfolgende Chemotherapie hinauszögern.

Enzalutamid wies im Rahmen der Studie PROSPER bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC nach, eine Metastasierung bei Erhalt der Lebensqualität/Symptomatik so weit wie möglich hinauszuzögern, dabei die Lebensqualität zu erhalten und dadurch das Gesamtüberleben positiv zu beeinflussen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	995 (Mittelwert) (Spanne: 805–1.184)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 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. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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 1-14: 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	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	beträchtlich	995 (Mittelwert) (Spanne: 805–1.184)
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 1-15 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 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	47.233,12 €– 47.938,00 €	47.390.626,80 € (38.022.661,60 €– 56.758.592,00 €)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Die Spannweite begründet sich durch die unterschiedlichen Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen sowie durch die Spanne bei den Patienten in der Zielpopulation 995 GKV-Patienten (Mittelwert; Spanne: 805–1.184 GKV-Patienten).
c: In der klinischen Praxis wird eine Patientenzahl von nur 498 Patienten (Mittelwert; Spanne: 403-592 Patienten) im ersten Jahr angenommen, die mit Enzalutamid behandelt werden. Demzufolge sind für die GKV niedrigere Jahrestherapiekosten in Höhe von 23.707.121,68 € (19.034.947,36 €– 28.379.296,00 €) zu erwarten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
47.390.626,80 € (38.022.661,60 €– 56.758.592,00 €)
Erwartete Kosten im ersten Jahr: 23.707.121,68 €(19.034.947,36 €– 28.379.296,00 €) 498 Patienten (Spanne: 403–592 Patienten)

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: 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,c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	47.233,12 €– 47.938,00 €	47.390.626,80 € (38.022.661,60 €– 56.758.592,00 €)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Spannweite begründet sich durch die unterschiedlichen Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen sowie durch die Spanne bei den Patienten in der Zielpopulation 995 GKV-Patienten (Mittelwert; Spanne: 805–1.184 GKV-Patienten).</p> <p>c: In der klinischen Praxis wird eine Patientenzahl von nur 498 Patienten (Mittelwert; Spanne: (403-592 Patienten) im ersten Jahr angenommen, die mit Enzalutamid behandelt werden. Demzufolge sind für die GKV niedrigere Jahrestherapiekosten in Höhe von 23.707.121,68 €(19.034.947,36 €– 28.379.296,00 €) zu erwarten.</p>				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
47.390.626,80 € (38.022.661,60 €– 56.758.592,00 €)
Erwartete Kosten im ersten Jahr: 23.707.121,68 €(19.034.947,36 €– 28.379.296,00 €) 498 Patienten (Spanne: 403–592 Patienten)

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrations-resistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	1.389,12 €– 2.094,00 €	1.798.768,80 € (1.118.241,60 € – 2.479.296,00 €)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Spannweite begründet sich durch die unterschiedlichen Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen sowie durch die Spanne bei den Patienten in der Zielpopulation von 995 GKV-Patienten (Mittelwert; Spanne: 805–1.184 GKV-Patienten).</p>					

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)

Da es sich im vorliegenden Indikationsgebiet von Enzalutamid um eine Zulassungserweiterung handelt, liegt bereits ein etabliertes Sicherheitsprofil vor.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Enzalutamid (Xtandi™) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im *Risk-Management-Plan* dargelegt.

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg (vier 40 mg Filmtabletten oder zwei 80 mg Filmtabletten) als tägliche Einmalgabe in oraler Form, als Ganzes mit Wasser, zu oder unabhängig von Mahlzeiten.

Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analagon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Für Patienten mit toxischen Wirkungen vom Schweregrad ≥ 3 , Patienten mit intolerablen Nebenwirkungen, Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren, Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung sowie Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sind weiterführende Dosierungsempfehlungen sowie empfohlene Kontrollen in der Fachinformation beschrieben.

Folgende Gegenanzeigen bestehen für eine Therapie mit Enzalutamid: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten.

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Außerdem bestehen folgende Warnhinweise: Krampfanfälle in der Vorgeschichte oder andere prädisponierende Faktoren, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, Vorsicht bei schwerer Nieren- sowie Leberfunktionsstörung, Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb letzter 6 Monate), mit instabiler Angina pectoris (innerhalb letzter 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV (außer bei LVEF ≥ 45 %), Bradykardie oder unkontrolliertem Bluthochdruck, Möglichkeit der Verlängerung des QT-Intervalls durch ADT, Anwendung zusammen mit zytotoxischer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Chemotherapie ist nicht erwiesen, Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz, und Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Zungenödem, Lippenödem und Pharynxödem).

Es wurden folgende Wechselwirkungen berichtet: Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid (starke CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren) sowie möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel (Enzyminduktion, CYP1A2- und CYP2C8-Substrate, P-gp-Substrate, BCRP-, MRP2-, OAT3- und OCT1-Substrate sowie Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern).

Es gibt kein Antidot für Enzalutamid. Bei Überdosierung sollte die Behandlung abgesetzt und allgemeine supportive Maßnahmen eingeleitet werden (Halbwertszeit 5,8 Tage), da sich das Risiko für Krampfanfälle erhöht.

Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Die Maßnahmen, welche für Enzalutamid im *EU-Risk-Management-Plan* zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.