

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi[®])

Astellas Pharma GmbH

Modul 3 A

Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	5
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	6
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	8
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	8
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	9
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	12
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	19
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	24
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	24
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	27
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	27
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	30
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	32
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	35
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	36
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	42
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	42
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	43
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	52
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	52
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	59
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	59

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht über Substanzen, die in Deutschland zur Behandlung des mCRPC zugelassen sind.	13
Tabelle 3-2: Empfehlungen und Hintergrundinformationen aus der interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 (nach AWMF) zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0. [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2011]	14
Tabelle 3-3: Empfehlungen für die Zweitlinientherapie nach Docetaxelbehandlung. [European Association of Urology (EAU) 2013]	16
Tabelle 3-4: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland [Robert Koch Institut 2012b]	20
Tabelle 3-5: Änderung der Inzidenz und 10-Jahresprävalenz des Prostatakarzinoms bis zum Jahr 2018	21
Tabelle 3-6: Änderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der Sterbefälle über die nächsten 5 Jahre	22
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	22
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	23
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	27
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	29
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	30
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	34
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)	35
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	36
Tabelle 3-17: Nebenwirkungen, die in der klinischen Phase-III-Studie aufgetreten sind	51
Tabelle 3-18: Pharmakovigilanzpläne	53
Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	54
Tabelle 3-20: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung	55

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht über den Krankheitsverlauf und die Therapiemöglichkeiten in den jeweiligen Erkrankungsstadien. Modifiziert nach [Kohli 2010].....	10
Abbildung 2: Prozentuale Veränderung der Prävalenzen des Prostatakarzinoms in Deutschland zwischen 1990 und 2004 [Robert Koch Institut 2010]	21
Abbildung 3: Anzahl verkaufter Packungen Zytiga [®] und Jevtana [®] für den Zeitraum von April 2011 bis Dezember 2012 im niedergelassenen Bereich. [IMS DPM [®] 2013].....	39

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	<i>Area under curve</i>
BCRP	<i>Breast Cancer Resistant Protein</i>
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
EAU	<i>European Association of Urology</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
INR	<i>International Normalised Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i>
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>
LVEF	linksventrikulären Auswurffraktion
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAT3	<i>Organic Anion Transporter 3</i>
OATP1B1	<i>Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1</i>
OCT1	<i>Organic Cation Transporter 1</i>
PSA	prostataspezifisches Antigen
PXR	Pregnan-X-Rezeptor
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UGT	Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Für das Anwendungsgebiet „Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“ [Astellas Pharma GmbH 2013] 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.“* [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a]

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des

Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 09.08.2012 statt (Beratungsanforderung 2012-B-030). [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b] Hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kam der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 09.08.2012 zunächst zu dem Ergebnis, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Enzalutamid zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, die eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben, sei *„die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie 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.“* [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b]

Die Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschuss eröffnete Astellas im Beratungsgespräch die Möglichkeit, eine Stellungnahme zum Stellenwert von Kortikosteroiden bei der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, die eine Docetaxel-haltige Chemotherapie erhalten haben, vorzulegen. In dieser Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Enzalutamid vom 28.08.2012 wurde die von Astellas vertretene Position begründet, dass Kortikosteroide nicht obligater Bestandteil von Best-Supportive-Care sind. [Astellas Pharma GmbH 2012]

Im Folgenden hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 11.09.2012 im Nachgang zu dem am 09.08.2012 geführten Beratungsgespräch die zweckmäßige Vergleichstherapie für den Wirkstoff Enzalutamid wie folgt abgeändert: *„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.“* [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a]

Astellas stimmt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für die Benennung und Begründung der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Ergebnisse aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch beim G-BA vom 09.08.2012 (Beratungsanforderung 2012-B-030) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012b], die von Astellas verfasste Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Enzalutamid [Astellas Pharma GmbH 2012] sowie das Schreiben des Gemeinsamen Bundesausschusses bezüglich der Abänderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 12.09.2012 [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012a] herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Astellas Pharma GmbH. Stellungnahme zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2012.
2. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 4.2013 [Zugriff: 22.07.2013]. URL: www.fachinfo.de
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2012-B-030 - Enzalutamide zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. 12.9.2012a.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-030. 11.9.2012b.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

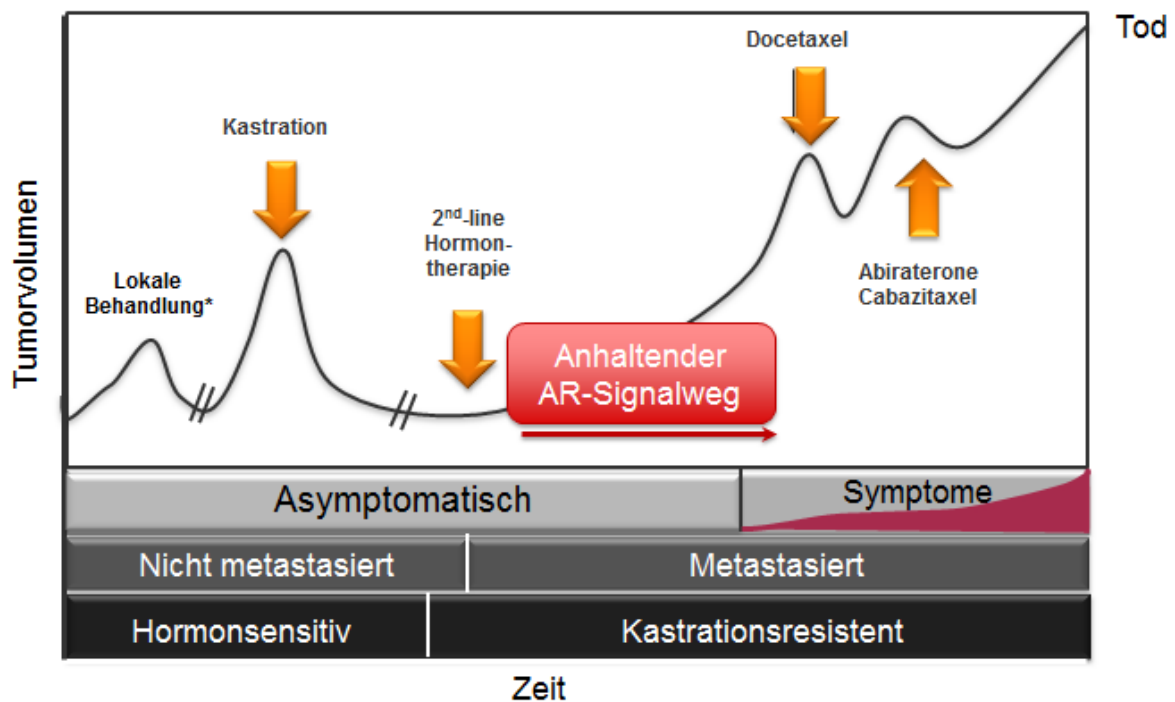
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beschreibung der Erkrankung:

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. [Robert Koch-Institut 2012a] 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. [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2011; Leitzmann 2012] Über 80 % der betroffenen Männer haben bei Diagnose ein Lebensalter von 60 Jahren überschritten. [Robert Koch-Institut 2010]

Einen Überblick über den Krankheitsverlauf und die Therapiemöglichkeiten gibt Abbildung 1.



*z. B. Operation, Strahlenbehandlung
AR = Androgenrezeptor

Abbildung 1: Übersicht über den Krankheitsverlauf und die Therapiemöglichkeiten in den jeweiligen Erkrankungsstadien. Modifiziert nach [Kohli 2010]

Wichtigste Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom – nach aktuellem Kenntnisstand – sind die TNM-Klassifikation, das prostataspezifische Antigen (PSA-Wert) sowie der Gleason-Score: Die Einstufung von Ausdehnung und Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms wird nach der sogenannten TNM-Klassifikation in verschiedene Stadien vorgenommen. Dabei steht „T“ für die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, „N“ für die Beteiligung von Lymphknoten und „M“ für das Vorhandensein von Metastasen. Diese werden mit Buchstaben und Ziffern weiter präzisiert. Je nach Größe und Ausdehnung des Tumors wird unterschieden zwischen „Tumor klein und nicht tastbar“ (T1), „Tumor auf die Prostata lokal beschränkt“ (T2), „Tumor erstreckt sich über die Prostata kapsel hinaus“ (T3) und der „Tumor geht in andere Gewebe über“ (T4). Das PSA ist ein Enzym, das vom Drüsenepithel der Prostata und den periurethralen Drüsen produziert wird und dem Ejakulat beigemischt ist. Seine Bildung wird von Androgenen gesteuert. Ein hoher PSA-Wert gilt als Hinweis auf krankhafte Veränderungen der Prostata (gut – oder bösartige). [Rehsia 2012] Ein Karzinom kann jedoch bei jedem Wert – auch bei normalen Werten - vorliegen. Der PSA-Wert besitzt jedoch klinische Relevanz für die Beurteilung von Therapieansprechen bzw. Therapieerfolg bei bestehendem Prostatakarzinom. [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2011]

Neben der TNM- Klassifizierung kann der Tumor auch durch andere Einstufungssysteme beschrieben werden. [National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012] Der Gleason-Score wird zur histologischen Beurteilung verwendet und gibt auf der Basis einer

mikroskopischen Untersuchung den Entdifferenzierungsgrad des Tumorgewebes an (Grad 1 am besten differenzierte Tumoren und Grad 5 am schlechtesten differenzierte Tumoren). Ein hoher Wert geht mit einer schlechteren Prognose einher.

Ein lokal begrenztes Prostatakarzinom (Stadium T1-2 N0 M0) kann bei langsam progredientem Verlauf über einige Jahre unbemerkt bestehen, die Überlebenswahrscheinlichkeit wird mit 92 % über fünf Jahre bzw. 76 % über zehn Jahre angegeben. [Gondos 2007; Robert Koch-Institut 2012a] In diesem Stadium verläuft die Erkrankung in der Regel asymptomatisch. Kommt es im weiteren Verlauf zu einer Ausdehnung des Tumors (lokal fortgeschrittenes Stadium mit oder ohne lymphogene Metastasierung (T3-4 N0/N1 M0) oder mit systemischer Metastasierung (M1)), können klinische Symptome auftreten. Neben den durch die Prostatavergrößerung assoziierten Problemen, wie Verengung der Harnröhre, Verbleib von Restharn in der Harnblase oder Beschwerden und Schmerzen beim Wasserlassen, kann die Symptomatik durch die Bildung von Metastasen bedingt sein. Das Prostatakarzinom metastasiert hauptsächlich ossär, Symptome der Knochenmetastasen können z. B. Knochenschmerzen oder Frakturen sein. Neben diesen spezifischen Symptomen sind im fortgeschrittenen Stadium einer Krebserkrankung auch allgemeine Einschränkungen, wie Leistungsabfall, Appetit- und Gewichtsverlust möglich. Psychologische Symptome wie Depressionen und Angstzustände, auch in Bezug auf Chemotherapien, sind keine Seltenheit. [Sharpley 2011]

Die Therapie hängt maßgeblich vom Stadium der Erkrankung ab. Beim metastasierten Prostatakarzinom stellt eine hormonablativ Therapie den Standard dar. Da das Tumorstadium durch Androgene beeinflusst wird, werden Hormontherapeutika mit dem Ziel eingesetzt, das zirkulierende Testosteron unter Kastrationsniveau (< 50 ng/ml) zu senken. Diese sogenannte Androgendeprivationstherapie (ADT) kann durch die Entfernung der Hoden (chirurgische Kastration) oder durch die Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten (medikamentöse Kastration) erfolgen. [European Association of Urology (EAU) 2013]

Allerdings kommt es bei vielen Patienten nach einer Zeit von 20–30 Monaten trotz kontinuierlicher Androgenentzugs- und Antiandrogentherapie zu einer erneuten Progression der Erkrankung, die Patienten entwickeln ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Liegen zusätzlich Metastasen vor, wird dieses Stadium als metastasiertes kastrationsresistentes Stadium (mCRPC) bezeichnet.

Nach den Leitlinien der EAU ist ein (metastasiertes) kastrationsresistentes Prostatakarzinom folgendermaßen definiert [European Association of Urology (EAU) 2013]:

- Testosteronserumspiegel < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l).
- Drei konsekutive Anstiege des Serum-PSA im Messabstand von 1 Woche, 2 davon müssen > 50 % über dem Nadir liegen.

- Antiandrogenentzug für mindestens 4 Wochen für Flutamid bzw. 6 Wochen für Bicalutamid.
- PSA-Anstieg trotz Hormontherapie.
- Metastasenwachstum: Vergrößerung oder Neuauftreten von ≥ 2 Knochen- oder Weichteilmetastasen nach RECIST-Kriterien.

Es liegt hierbei eine palliative Therapiesituation vor. Ziele der Therapie sind „*die Verlängerung der Überlebenszeit und die Kontrolle von Symptomen sowie die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität.*“ [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2011]

Die empfohlenen Therapieoptionen werden im folgenden Abschnitt 3.2.2 beschrieben.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation, auf die sich dieses Dossier bezieht, sind erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Dies entspricht der Beschreibung der Zulassungspopulation laut Fachinformation. [Astellas Pharma GmbH 2013] Mit dem Wirkstoff Enzalutamid (Xtandi[®]) steht ein neues Präparat für diese Indikation zur Verfügung.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Beim Prostatakarzinom handelt es sich um die dritthäufigste zum Tode führende Krebserkrankung bei Männern. [Robert Koch-Institut 2012a] Wie im Abschnitt 3.2.1 bereits beschrieben, werden im Verlauf der Erkrankung verschiedene Stadien durchlaufen, und die Wahl der Therapie hängt maßgeblich vom Stadium der Erkrankung ab. Enzalutamid bietet eine Therapieoption für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom mit Progress während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel. Im Folgenden wird daher auf den therapeutischen Bedarf beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom eingegangen.

Eine Heilung kann in diesem Stadium nicht mehr erreicht werden, es liegt eine palliative Therapiesituation vor. Ziele der Therapie sind „*die Verlängerung der Überlebenszeit und die Kontrolle von Symptomen sowie die Verbesserung oder der Erhalt der Lebensqualität.*“ [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2011]

Therapieoptionen zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)

Die zu Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) in Deutschland zugelassenen Substanzen sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Übersicht über Substanzen, die in Deutschland zur Behandlung des mCRPC zugelassen sind.

Substanz	Anwendung laut Fachinformation
Docetaxel	TAXOTERE [®] ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt. [Sanofi-Aventis 2012a]
Mitoxantron	Fortgeschrittenes und hormonresistentes Prostata-Karzinom in Kombination mit niedrig dosierten oralen Glucocorticoiden, einschließlich Prednison und Hydrocortison, zur Schmerzlinderung bei Patienten, die auf Analgetika nicht mehr ansprechen und bei denen eine Strahlentherapie nicht indiziert ist. [Baxter 2010]
Estramustin	Palliative Behandlung des fortgeschrittenen, hormonrefraktären Prostatakarzinoms. [Pfizer 2012]
Cabazitaxel	JEVTANA [®] ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. [Sanofi-Aventis 2012b]
Abirateronacetat	ZYTIGA [®] ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1). zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. [Janssen-Cilag GmbH 2013]

Einen Überblick über den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur Behandlung des Prostatakarzinoms geben vor allem die Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften. Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 (nach AWMF) zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms in der Version 2.0 [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2011] enthält folgende Empfehlungen und Hintergrundinformationen zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Empfehlungen und Hintergrundinformationen aus der interdisziplinären Leitlinie der Qualität S3 (nach AWMF) zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0. [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2011]

Nummer der Empfehlung	Empfehlung
Empf. 6.32	<p>Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration können je nach Manifestation der Erkrankung folgende therapeutische Konzepte angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemotherapie • hormonablativ Therapie • Gabe von Steroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison) • Gabe von Bisphosphonaten/Anti-RANKL-Antikörper • lokale perkutane Strahlentherapie • Radionuklidtherapie • symptombezogene Supportivtherapie <p>(Empfehlungsgrad 0)</p>
Empf. 6.33	<p>Patienten mit symptomatischer progredienter Erkrankung unter medikamentöser Kastration und in gutem Allgemeinzustand sollte die Gabe einer zytostatischen Therapie mit Docetaxel 75 mg/m² Körperoberfläche alle drei Wochen in Kombination mit Prednisolon 5 mg zweimal täglich angeboten werden.</p> <p>(Empfehlungsgrad A)</p> <p>Hintergrundinformationen:</p> <p>Die Kombination aus Mitoxantron und Prednisolon (MP) führt zu keiner Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer alleinigen Steroidtherapie.</p> <p>Eine Kombination aus Docetaxel und Prednison ist wirksamer als MP und geht mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (im Median 2,9 Monate) einher. Auch ein Vergleich von Docetaxel und Estramustin gegenüber Mitoxantron führt zu einem Überlebensvorteil, welcher mit im Median von 1,9 Monaten jedoch kleiner als der Vorteil der alleinigen Chemotherapie mit Docetaxel ausfällt. Die Kombination mit Estramustin wird deshalb nicht als Standardtherapie empfohlen.</p> <p>Da neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens auch Schmerz und Lebensqualität signifikant verbessert wurden und die maßgebliche Toxizität nicht erhöht war, wird Docetaxel in Kombination mit Prednison als derzeitiger Standard der zytostatischen Therapie angesehen und soll allen Patienten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG Status 0-2) angeboten werden.</p>

Nummer der Empfehlung	Empfehlung
Empf. 6.34	<p>Patienten mit progredienter Erkrankung nach oder unter Chemotherapie und ECOG Status 0-2 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Abirateron informiert werden.</p> <p>(Empfehlungsgrad A)</p>
Empf. 6.35	<p>Patienten mit progredienter Erkrankung nach/unter Chemotherapie und ECOG Status 0-1 sollen über die Möglichkeit einer Zweitlinientherapie mit Cabazitaxel informiert werden.</p> <p>Unter Therapie mit Cabazitaxel zusätzlich zu Prednison wurde im Vergleich zu einer Therapie mit Mitoxantron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,4 Monate im Median gezeigt.</p> <p>Informiert werden soll auch über die zu erwartenden Nebenwirkungen, insbesondere über die erhöhte Rate v. a. an hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3-5, die auch behandlungsbedingten Tod einschließen.</p> <p>(Empfehlungsgrad A)</p>
Empf. 6.36	<p>Weitere zytostatische Therapie (Docetaxel in wöchentlicher oder dreiwöchentlicher Dosierung, Mitoxantron oder Estramustin) kann Symptome lindern. Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist nicht gesichert.</p> <p>(Empfehlungsgrad 0)</p>
	<p>Hintergrundinformationen</p> <p>Die genannten Regime zeigten bisher keinen Überlebensvorteil. Vor allem aus diesem Grund wird der Stellenwert anderer Therapiekombinationen als nachrangig angesehen. Gegen einen palliativen Einsatz beim Fehlen einer lebensverlängernden Wirkung sprechen die nicht unerheblichen Nebenwirkungen. Eine erneute Chemotherapie mit Docetaxel kann insbesondere bei Patienten mit primär gutem Ansprechen auf diese Therapie erwogen werden.</p>
Empf. 6.37	<p>Hat sich der Patient gegen eine zytostatische oder Zweitlinientherapie entschieden, soll ihm bei symptomatischer progredienter Erkrankung die Gabe von Steroiden (Prednisolon/Prednison oder Dexamethason) angeboten werden.</p> <p>(Empfehlungsgrad A)</p>
	<p>Hintergrundinformationen</p> <p>Von den verschiedenen medikamentösen Optionen für die androgenunabhängige bzw. kastrationsresistente klinische Situation ist für</p>

Nummer der Empfehlung	Empfehlung
	Prednisolon nicht nur ein Ansprechen des PSA-Verlaufs und damit möglicherweise der klinischen Progression, sondern auch eine positive Beeinflussung der patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Appetitlosigkeit, Müdigkeit und allgemeine Lebensqualität nachgewiesen, die in der palliativen Therapiesituation von herausragender Bedeutung sind. Deshalb wurde Prednisolon bei symptomatischen Patienten im Rahmen dieser Leitlinie eine prominente Stellung zuerkannt.

In der im Jahr 2013 aktualisierten Leitlinie „*Guidelines on Prostate Cancer*“ der *European Association of Urology* (EAU) werden für die Zweitlinientherapie die drei Substanzen Cabazitaxel, Abirateronacetat und Enzalutamid empfohlen (siehe Tabelle 3-3), Abirateronacetat findet zudem als neue Möglichkeit für die Erstlinientherapie Erwähnung. [European Association of Urology (EAU) 2013]

Tabelle 3-3: Empfehlungen für die Zweitlinientherapie nach Docetaxelbehandlung. [European Association of Urology (EAU) 2013]

<i>Recommendations on salvage treatment after Docetaxel</i>
<i>Cabazitaxel is a valid option for management of progressive CRPC following docetaxel therapy.</i> <i>Grade of recommendation: A</i>
<i>Abiraterone and enzalutamide are both valid options for management of progressive CRPC following docetaxel therapy.</i> <i>Grade of recommendation: A</i>
<i>No definitive strategy regarding treatment choice (which drug/which drug family first) can be devised.</i> <i>(“...the choice between third-line hormonal treatment (using enzalutamide or abiraterone) or secondline chemotherapy (cabazitaxel) remains unclear with no clear decision-making findings published. They are urgently awaited because nothing is known regarding the optimal sequencing of drugs.”)</i>

Für Patienten mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, bestehen zurzeit also, neben denen das Überleben nicht verlängernden Substanzen Mitoxantron, Estramustin und der Re-Therapie mit Docetaxel, die Möglichkeiten einer Therapie mit Cabazitaxel, welche das mediane Überleben gegenüber Mitoxantron um 2,4 Monate auf 15,1 Monate verlängert [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012a]

bzw. einer Therapie mit Abirateronacetat, die das mediane Überleben gegenüber Placebo um 4,6 Monate auf 15,8 Monate verlängert. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012b]

Therapeutischer Bedarf

Das Chemotherapeutikum Cabazitaxel (Jevtana[®]), das im selben Anwendungsgebiet wie Abirateronacetat und Enzalutamid als erstes dieser drei Arzneimittel zugelassen wurde, verlängert die Überlebenszeit gegenüber Mitoxantron um 2,4 Monate. Jedoch ist die Therapie mit Cabazitaxel mit schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden. Dabei handelt es sich insbesondere um schwere Neutropenien (CTCAE Grad ≥ 3 bei 82 % der Patienten und neutropenisches Fieber CTCAE Grad ≥ 3 bei 8 % der Patienten) und um schwere Durchfälle (CTCAE Grad ≥ 3 bei 6 % der Patienten). [de Bono 2010] Als intravenös zu verabreichendes Chemotherapeutikum muss es in Einrichtungen, welche auf die Gabe von zytostatischen Substanzen spezialisiert sind, verabreicht werden. Um das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen und deren Schweregrad zu vermindern, wird eine medikamentöse Vorbehandlung der Patienten empfohlen. So sollte vor jeder Anwendung die intravenöse Gabe eines Antihistaminikums, eines Kortikosteroids und eines H₂-Antagonisten erfolgen. Auch eine antiemetische Prophylaxe wird empfohlen. Um Komplikationen wie Nierenversagen zu vermeiden, muss während der Behandlung eine ausreichende Hydratation des Patienten sichergestellt werden. [Sanofi-Aventis 2012b]

In Anbetracht der schweren Nebenwirkungen, der aufwändigen Administration (Verabreichung durch einen onkologisch qualifizierten Arzt, Prä- und Komedikation der Patienten) und der Unannehmlichkeiten für den Patienten (intravenöse Gabe, Aufsuchen einer Klinik) besteht trotz der Behandlungsmöglichkeit mit Cabazitaxel ein großer therapeutischer Bedarf für die Zweitlinientherapie von Patienten mit mCRPC.

Die genannten Nachteile sind vermutlich die Ursache dafür, dass Jevtana[®] im niedergelassenen Bereich kaum angewandt wird. Ein Jahr nach Markteinführung, im April 2012, wurden lediglich 101 Packungen verkauft. [IMS DPM[®] 2013] Eine Packung entspricht dabei einer Anwendung. Die Anwendung soll einmal alle 3 Wochen erfolgen. Das bedeutet, dass ein Jahr nach dem erstmaligen Inverkehrbringen maximal 101 Patienten (im April 2012) ambulant mit Cabazitaxel behandelt wurden. Das entspricht bei einer Zielpopulation von 6.300 Patienten nur einem sehr geringem Anteil der für eine Behandlung in Frage kommenden Patienten. Die Marktdurchdringung ist damit als minimal zu bezeichnen und zeigt, dass Jevtana[®] keine für den nicht-stationären Bereich geeignete Behandlungsoption des mCRPC darstellt.

Anders stellt es sich für Abirateronacetat (Zytiga[®]) dar. In der aktuellen Version 2.0 der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms wird es mit dem gleichen Empfehlungsgrad wie Cabazitaxel für die Behandlung von Patienten mit mCRPC und vorangegangener Docetaxeltherapie empfohlen. [Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2011] Allerdings wird im Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Abirateronacetat ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu *Best Supportive Care*

festgestellt, während Cabazitaxel nur ein geringer Zusatznutzen bei gleicher zweckmäßiger Vergleichstherapie zuerkannt wird. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012a; Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012b]

Die klinische Wirksamkeit von Abirateronacetat lässt sich auch bereits in den Ergebnissen der klinischen Prüfung erkennen. Wie in der Zulassungsstudie COU-AA-301 gezeigt wurde, erreicht es in der relevanten Patientengruppe eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit um 4,6 Monate auf 15,8 Monate. Dabei hatten sich bei Abirateronacetat keine Unterschiede zwischen Verum und Placebo bezüglich der Nebenwirkungen ergeben. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012b] Zudem kann Abirateronacetat aufgrund seiner oralen Darreichungsform vom Patienten selbst zuhause eingenommen werden, wobei jedoch ebenfalls eine Komedikation mit Prednison oder Prednisolon erforderlich ist. [Janssen-Cilag GmbH 2013]

Die gegebene Wirksamkeit bei relativ guter Verträglichkeit sowie die Vorteile der oralen Darreichungsform dürften auch der Grund dafür sein, dass Zytiga[®] (inklusive Parallelimporten) in sehr kurzer Zeit eine hohe Marktpenetration erreicht hat. Bereits ein Jahr nach Markteinführung, also im Oktober 2012, wurden 3.079 Packungen verkauft [IMS DPM[®] 2013]. Da eine Packung einen Monatsbedarf enthält, entspricht die Anzahl der Verordnungen/Packungen genau der Anzahl der behandelten Patienten. Von der genannten Zielpopulation von 6.300 Patienten erhielten also mindestens 49 % eine Therapie mit Abirateronacetat.

Nichtsdestotrotz besteht weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf im Indikationsgebiet. Wie erläutert steht bislang mit Abirateronacetat im Grunde nur eine einzige zufriedenstellende (medikamentöse) Therapieoption zur Verfügung. In einer solchen Situation ist jede weitere Behandlungsalternative bereits eine therapeutische Verbesserung, da nicht alle Patienten auf eine Substanz gleich gut ansprechen oder substanzspezifische Unverträglichkeitsreaktionen auftreten können. Für Enzalutamid (Xtandi[®]) würde also selbst bei therapeutischer Äquivalenz zu Abirateronacetat klinisch großer Bedarf bestehen. Nun weist Enzalutamid aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils aber sogar Vorteile gegenüber Abirateronacetat auf. Es verlängert das Gesamtüberleben der Patienten im Vergleich zu Placebo um 4,8 Monate auf 18,4 Monate, was zumindest numerisch die durch Abirateronacetat erreichbare Verlängerung übertrifft. Nebenwirkungen treten bei Enzalutamid im Vergleich zur Placebokontrolle gleich häufig bzw. bei Betrachtung der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 sogar signifikant weniger häufig auf, so dass hinsichtlich der Verträglichkeit keine Anzeichen einer Unterlegenheit zu Abirateronacetat ersichtlich sind. Ein wesentlicher Vorteil von Enzalutamid ist, dass eine Prä- oder Komedikation mit Steroiden, wie sie für Cabazitaxel und Abirateronacetat erforderlich ist, nicht obligatorisch vorgegeben werden muss. Für viele Patienten ist somit deren Einsatz, sofern überhaupt notwendig, nur sporadisch und für kürzere Zeit ausreichend. Daraus lässt sich ableiten, dass Steroid-induzierte Nebenwirkungen seltener oder schwächer ausgeprägt bei den Enzalutamid-behandelten Patienten auftreten. Hinsichtlich der oralen Darreichungsform besteht ein Vorteil für Enzalutamid, da es unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann.

Enzalutamid bietet in einem Therapiefeld mit limitierten Behandlungsmöglichkeiten eine wirksame und gut verträgliche Option, die zusätzlich palliative Eigenschaften aufweist und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt. Dies ist vor allem für Patienten, die bereits einen langen Krankheits- und Therapieverlauf erfahren haben, von großer Bedeutung.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In den Beschlüssen vom 29.03.2012 über eine Änderung der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie gibt der G-BA sowohl im Beschluss für Cabazitaxel [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012a] als auch im Beschluss für Abirateronacetat [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012b] eine Zahl von 6.300 gesetzlich versicherten Patienten in der jeweiligen Zielpopulation an.

Enzalutamid (Xtandi®) ist indiziert zur „Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.“ [Astellas Pharma GmbH 2013] Insofern sind Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland und damit die Ableitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Enzalutamid identisch mit den Patientenpopulationen innerhalb der Anwendungsgebiete von Abirateronacetat und Cabazitaxel.

Da sich die Datenlage zwischenzeitlich nicht geändert hat, geht Astellas davon aus, dass die vom G-BA in seinen Beschlüssen zu Abirateronacetat [Bundesministerium für Gesundheit 2012b] und Cabazitaxel [Bundesministerium für Gesundheit 2012a] niedergelegte Zahl nach wie vor Bestand hat: Hiernach wird eine Anzahl von 6.300 GKV-Patienten in der Zielpopulation veranschlagt.

In beiden im Jahr 2011 beim G-BA eingereichten Dossiers zur frühen Nutzenbewertung von Cabazitaxel bzw. Abirateronacetat werden weitergehende Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland gemacht. In der Nutzenbewertung zu Abirateronacetat [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011] weist das IQWiG zwar hinsichtlich der Angaben und Ableitungen des pharmazeutischen Unternehmers auf einige Mängel hin, bestätigt aber auch, dass genauere Zahlen nicht bekannt oder nicht verfügbar sind.

Da im Rahmen einer Freihandresearch keine anderen, neueren oder aussagekräftigeren Datenquellen identifiziert wurden, ließen sich keine neuen Erkenntnisse bezüglich der

Inzidenz und Prävalenz des mCRPC gewinnen. Wie oben bereits erwähnt, ist deshalb davon auszugehen, dass die in den Beschlüssen des G-BA genannte Anzahl an Patienten in der Zielpopulation weiterhin Bestand hat. Deshalb sieht Astellas an dieser Stelle von einer detaillierten Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, sowie einer sich daraus ergebenden Herleitung der Anzahl GKV-Versicherter in der Zielpopulation ab.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms nahm zwischen 1999 und 2008 um rund 50 % zu. Die Sterberate blieb in diesem Zeitraum annähernd konstant und lag zwischen 11.000 und 12.000 Fällen pro Jahr (Tabelle 3-4). [Robert Koch Institut 2012b]

Tabelle 3-4: Inzidenz und Sterbefälle des Prostatakarzinoms in Deutschland [Robert Koch Institut 2012b]

Jahr	Inzidenz	Sterbefälle
1999	41.270	11.123
2000	44.500	11.107
2001	46.160	11.150
2002	49.410	11.422
2003	55.970	11.510
2004	56.720	11.135
2005	57.690	11.203
2006	60.900	11.577
2007	64.500	11.448
2008	63.440	12.134

Die 10-Jahres-Prävalenz nahm zwischen 1990 und 2004 um 164 % zu (Abbildung 2). [Robert Koch Institut 2010]

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz	Bevölkerung
Männer						
0–59	+119%	+125%	+130%	+138%	+147%	–2%
60–69	+178%	+193%	+209%	+239%	+274%	+45%
70–79	+93%	+107%	+119%	+140%	+170%	+61%
80+	+24%	+30%	+37%	+50%	+59%	+16%
Gesamt	+111%	+122%	+132%	+149%	+164%	+5%

Abbildung 2: Prozentuale Veränderung der Prävalenzen des Prostatakarzinoms in Deutschland zwischen 1990 und 2004 [Robert Koch Institut 2010]

Aus diesen Zahlen lassen sich jährliche Steigerungsraten von 6 % für die Inzidenz und 12 % für die 10-Jahresprävalenz ableiten, aus denen sich die in Tabelle 3-5 aufgeführten extrapolierten Inzidenzen und 10-Jahresprävalenzen des Prostatakarzinoms für den Zeitraum bis 2018 ergeben.

Tabelle 3-5: Änderung der Inzidenz und 10-Jahresprävalenz des Prostatakarzinoms bis zum Jahr 2018

Jahr	Inzidenz	10-Jahresprävalenz
2004	56.720	325.600
2005	57.690	364.672
2006	60.900	408.433
2007	64.500	457.445
2008	63.440	512.338
2009	67.246	573.818
2010	71.281	642.677
2011	75.558	719.798
2012	80.092	806.174
2013	84.897	902.914
2014	89.991	1.011.264
2015	95.390	1.132.616
2016	101.114	1.268.530
2017	107.181	1.420.753
2018	113.611	1.591.244

Standard: Zahlen aus Quellen [Robert Koch Institut 2010] und [Robert Koch Institut 2012b]
Kursiv: Extrapolierte Werte basierend auf Steigerungsraten von 6 % für die Inzidenz und 12 % für die 10-Jahresprävalenz

Diese Steigerungen sind jedoch möglicherweise überschätzt. Das RKI erwartet ausgehend von der Inzidenz in 2008 eine Zunahme der Inzidenz bis 2012 um lediglich knapp 7 % und damit 1,7 % pro Jahr auf 67.700 Fälle [Robert Koch Institut 2012c], da die bisherige Zunahme bei gleichbleibender Sterberate größtenteils mit einer inzwischen früheren und vermehrten Entdeckung vieler Tumoren durch den PSA-Test erklärt werden könne.

Wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung zu Abirateronacetat festgestellt, lässt die konstante Zahl an Todesfällen (11.000 bis 12.000 Männer pro Jahr) erwarten, dass Prävalenz und Inzidenz des mCRPC in den letzten Jahren trotz steigender Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms nicht zugenommen haben. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011]

Da keine Faktoren bekannt sind, die diese Entwicklung in den nächsten Jahren maßgeblich beeinflussen könnten, wird von weiterhin konstanten Prävalenzen und Inzidenzen des mCRPC ausgegangen. Dies führt zu einer gleichbleibenden Zahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu einer gleichbleibenden Zahl an Todesfällen, wie in Tabelle 3-6 dargestellt.

Tabelle 3-6: Änderung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und der Anzahl der Sterbefälle über die nächsten 5 Jahre

Jahr	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Anzahl der Sterbefälle Prostatakarzinom
2013	6.300 ^a	12.134 ^b
2014	6.300	12.134
2015	6.300	12.134
2016	6.300	12.134
2017	6.300	12.134
2018	6.300	12.134

a: siehe Tabelle 3-7, [Bundesministerium für Gesundheit 2012b] und [Bundesministerium für Gesundheit 2012a]
b: Ausgangswert: Anzahl Sterbefälle Prostatakarzinom im Jahr 2008 [Robert Koch Institut 2012b]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Enzalutamid (Xtandi [®])	6.300

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Aufgrund der gleichen Anwendungsgebiete von Cabazitaxel, Abirateronacetat und Enzalutamid muss auch die Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen identisch sein. Bei der Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bezieht sich Astellas deshalb auf die Angaben in den Beschlüssen des G-BA vom 29.03.2012 über Änderungen der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Cabazitaxel und Abirateronacetat. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012a; Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012b]

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Enzalutamid (Xtandi®)	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	erheblich	6.300

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

In der AFFIRM-Studie ergab sich für die gesamte Studienpopulation aufgrund der Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie der Sicherheit ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Behandlung mit Enzalutamid + *Best Supportive Care* im Vergleich zu *Best Supportive Care* (Modul 4A dieses Dokuments, Abschnitt 4.4.2). Da die Studienpopulation ausschließlich Patienten aus dem für Enzalutamid zugelassenen Anwendungsgebiet beinhaltet, d.h. aus erwachsenen Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, besteht, ergibt sich aus den Studienergebnissen ein erheblicher Zusatznutzen für alle Patienten

innerhalb des Anwendungsgebiets von Enzalutamid. Dies bedeutet, dass die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet entspricht. Insofern ergibt sich, wie in Tabelle 3-7 dargestellt, eine Anzahl von 6.300 Patienten in der GKV, für welche ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde die Nutzenbewertung des IQWiG zu Abirateronacetat [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011] und die Beschlüsse des G-BA zu Abirateronacetat und Cabazitaxel [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012a; Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012b] herangezogen. Zudem wurde eine zielorientierte Freihandsuche durchgeführt und in firmeninternen Quellen recherchiert.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e.V.(DKG), & Deutsche Krebshilfe e.V.(DKH). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0. 2011. URL: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3-Prostatakarzinom-OL-Langversion.pdf
2. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 4.2013 [Zugriff: 22.07.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>
3. Baxter. Onkotrone: Fachinformation [online]. 8.2010 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat [online]. 29.3.2012b [Zugriff: 16.06.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/#tab/beschluesse>

5. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cabazitaxel. 29.3.2012a [Zugriff: 16.06.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/beschluesse>
6. de Bono, J.S.; Oudard, S.; Ozguroglu, M.; Hansen, S.; Machiels, J.P.; Kocak, I. et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.
7. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Prostate Cancer [online]. 13.12.2013 [Zugriff: 22.7.2013]. URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf.
8. Gondos, A.; Arndt, V.; Holleczeck, B.; Stegmaier, C.; Ziegler, H.; Brenner, H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *Int. J. Cancer* 2007; 121(2): 395-400.
9. IMS DPM®. Der Pharmazeutische Markt Deutschland (Abfrage mittels Dataview am 14.06.2013)
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung Abirateronacetat gemäß §35a SGB V [online]. 2011 [Zugriff: 22.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF
11. Janssen-Cilag GmbH. ZYTIGA® 250mg Tabletten: Fachinformation [online]. 1.2013 [Zugriff: 22.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>
12. Kohli, M.; Tindall, D.J. New developments in the medical management of prostate cancer. *Mayo Clin. Proc.* 2010; 85(1): 77-86.
13. Leitzmann, M.F.; Rohrmann, S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin. Epidemiol.* 2012; 4: 1-11.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer. 2012 [Zugriff: 01.7.2013]. URL: <http://www.nccn.org/>
15. Pfizer. ESTRACYT® 300mg: Fachinformation [online]. 2.2012 [Zugriff: 27.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>
16. Rehsia, S.; Shayegan, B. PSA implications and medical management of prostate cancer for the primary care physician. *Can. J. Urol.* 2012; 19 Suppl. 1: 28-35.

17. Robert Koch-Institut (RKI) Berlin. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland, Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile
18. Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. 2012a. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile
19. Robert Koch-Institut (RKI): Inzidenz und Sterbefälle Prostata Ca. 2012b. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/datensaetze_gesamt_tabelle.html
20. Robert Koch-Institut (RKI): Registerdaten Prostatakarzinom. 2012c. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html
21. Sanofi-Aventis. JEVTANA® 60 mg Konzentrat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 12.2012b [Zugriff: 22.05.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>
22. Sanofi-Aventis. TAXOTERE® 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 6.2012a [Zugriff: 18.06.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>
23. Sharpley, C.F.; Bitsika, V.; Christie, D.R. The role of Melancholia in prostate cancer patients' depression. BMC Psychiatry 2011; 11: 201.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Enzalutamid + BSC (<i>Best Supportive Care</i>)	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	Kontinuierlich, 1 mal täglich Nach Bedarf	1 Nach Bedarf	253 Nach Bedarf
BSC	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	Nach Bedarf	Nach Bedarf	Nach Bedarf

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

In der AFFIRM-Studie wurde für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet im Enzalutamid-Arm eine mediane Behandlungsdauer von 8,3 Monaten beobachtet. [Astellas Pharma GmbH 2012] Die Behandlung mit Enzalutamid wurde fortgeführt bis zum Eintreten einer Krankheitsprogression (radiographische Progression oder Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses) oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Behandlung oder unzumutbaren Toxizität. [Astellas Pharma GmbH 2012] Es wird davon ausgegangen, dass sich die berechnete mediane Behandlungsdauer von 253 Tagen auf die Situation außerhalb des StudENUMfeldes übertragen lässt. Der Behandlungsmodus einer einmal täglichen Dosierung, welcher zu sieben Behandlungstagen pro Woche führt, basiert ebenfalls auf Angaben aus der AFFIRM-Studie. Auch hinsichtlich des Behandlungsmodus wird von einer Übertragbarkeit der Studienpopulation auf die Zielpopulation ausgegangen.

365 Tage/Jahr : 12 Monate x mediane Behandlungsdauer nach AFFIRM (8,3 Monate) = Behandlungsdauer je Behandlung (253 Tage)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Enzalutamid	160 mg pro Tag x 253 Behandlungstage pro Jahr, entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 40.480 mg pro Patient
+ BSC	*
BSC	*

* 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 unterscheiden (siehe Tabelle 4-12 in Modul 4A), entfällt die Darstellung der Angaben für *Best Supportive Care* entsprechend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid liegt derzeit noch keine amtliche *defined daily dose* (DDD) vor. Deshalb wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in mg berechnet und für Angaben diesbezüglich auf die in der Fachinformation des Arzneimittels angegebene tägliche Dosis zurückgegriffen. [Astellas Pharma GmbH 2013] Bei einer einmal täglichen Dosis von 160 mg (4 x 40 mg) und einer medianen Behandlungsdauer von 253 Behandlungstagen pro Jahr pro Patient entspricht der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 40.480 mg.

$Tagesdosis \text{ (mg)} \times \text{Behandlungstage pro Jahr} = \text{Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient}$

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Enzalutamid	112 Weichkapseln zu 40 mg: 4.614,47 € inklusive 19 % MwSt. ^a	4.017,74 € pro Packung
+ BSC	*	*
BSC	*	*
a: Ausgehend von einem Herstellerabgabepreis in Höhe von 3.718,00 € b: Kosten nach Subtraktion des Herstellerrabatts von 594,88 € und des Apothekenrabatts von 1,85 €		

* 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), entfällt die Darstellung der Angaben für *Best Supportive Care* entsprechend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Preis für Enzalutamid (Xtandi®), welches in einer Wirkstärke von 40 mg und in einer Packungsgröße von 112 Weichkapseln erhältlich ist, entstammt der Anmeldung des Produktes bei der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneimittelspezialitäten), welche Voraussetzung für die Aufnahme in die Lauertaxe ist. Demnach beträgt der Apothekenabgabepreis 4.614,47 € (inklusive 19 % Mehrwertsteuer) und der Herstellerabgabepreis 3.718,00 €. Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurden auf den Apothekenabgabepreis die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 SGB V (Abs. 1) und § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) veranschlagt. Der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (Abs. 1) beträgt 1,85 € und der gesetzliche Abschlag des Herstellers nach § 130a SGB V (Abs. 1 und 1a) beträgt 16 %, welcher auf den Herstellerabgabepreis angerechnet wird.

GKV Kosten des Arzneimittels = Apothekenabgabepreis (4.614,47 €) – Apothekenabschlag (1,85 €) – Herstellerrabatt (16 % des Herstellerabgabepreises von 3.718,00 € = 594,88 €) = 4017,74 €

Demzufolge betragen die Kosten des Arzneimittels nach Abzug aller gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 4.017,74 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	Keine	Keine	Keine
+ BSC		Keine*	Keine*	Keine*
BSC	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	Keine*	Keine*	Keine*

* 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 unterscheiden (siehe Tabelle 4-12 in Modul 4A dieses Dossiers), entfällt die Darstellung der Angaben für *Best Supportive Care* entsprechend.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend der Fachinformation fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an. [Astellas Pharma GmbH 2013]

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet	Keine	Keine	Keine
+ BSC		Keine*	Keine*	Keine*
BSC	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet	Keine*	Keine*	Keine*

* 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), entfällt die Darstellung der Angaben für *Best Supportive Care* entsprechend.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^e	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^{a,e}
Enzalutamid	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 ^b)	228.709.789,73 €
+ BSC		+ 0 € ^d	+ 0 € ^d
BSC	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet	0 € ^d	0 € ^d

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient:

Als Tagestherapiekosten pro Patient ergeben sich: 4017,74 € (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: Jahrestherapiekosten GKV insgesamt: 36.303,14 € (Jahrestherapiekosten pro Patient) x 6.300 Patienten (Anzahl GKV-versicherter Patienten in der Zielpopulation) = 228.709.789,73 €

d: 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 unterscheiden (siehe Tabelle 4-12 in Modul 4A dieses Dokuments), 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.

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

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie

insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bei der Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation bezieht sich Astellas auf die Angaben in den Beschlüssen des G-BA vom 29.03.2012 über Änderungen der Anlage XII der Arzneimittelrichtlinie bezüglich Cabazitaxel und Abirateronacetat. [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012a; Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2012b]. Die Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit diesen Arzneimitteln infrage kommen, wird jeweils mit 6.300 angegeben.

Da das zugelassene Anwendungsgebiet der genannten Arzneimittel mit dem von Enzalutamid identisch ist, wird auch bei Enzalutamid von einer Zielpopulation von 6.300 Patienten ausgegangen. Schätzungen der Versorgungsanteile sind trotz dieser relativ kleinen, gut definierten Zahl mit großer Unsicherheit behaftet, da sie durch mehrere Faktoren beeinflusst werden:

- Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Kontraindikationen und Rate an Therapieabbrüchen
- Versorgungskontext
 - Entwicklung alternativer Arzneien
 - Einfluss von Steuerungsinstrumenten
- Patientenpräferenzen
- Weitere Neuzulassungen

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie von Enzalutamid wurde *Best Supportive Care* festgelegt. Es ist evident, dass diese rein palliative Behandlung nicht für sich allein eingesetzt werden darf, sobald eine wirksame Alternative zur Verfügung steht und der Patient bereit ist, diese Therapieoption zu erproben. Ferner wird davon ausgegangen, dass aufgrund der Schwere der zu behandelnden Erkrankung fast alle der betroffenen Patienten eine Therapie versuchen wollen. Aufgrund der relativ guten Verträglichkeit der beiden Optionen Abirateronacetat und Enzalutamid erscheint zudem die Annahme plausibel, dass die meisten Patienten die Therapie längerfristig fortführen und nicht sogleich wieder aufgrund von Nebenwirkungen beenden. Deshalb wird der Einfluss der Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächlichen Versorgungsanteile von Enzalutamid oder Abirateronacetat als irrelevant angesehen.

Kontraindikationen und Rate an Therapieabbrüchen

Als Kontraindikationen zu Enzalutamid sind in der Fachinformation lediglich die Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder den sonstigen Bestandteilen oder aber eine potentielle Schwangerschaft genannt. [Astellas Pharma GmbH 2013] Es ist somit nicht zu erwarten, dass ‚Kontraindikationen‘ in der klinischen Praxis bezüglich der Versorgungsanteile eine Rolle spielen werden.

Die Rate an Therapieabbrüche ist hingegen im gegebenen Zusammenhang hochrelevant. Nicht alle Patienten, die eine Therapie mit Enzalutamid beginnen, werden diese über einen längeren Zeitraum fortsetzen (können). In der AFFIRM-Studie brachen 569 der randomisierten 800 Patienten die Therapie im Laufe der Studie ab. Die wichtigsten Abbruchgründe waren Tod (2,1 %), ein Fortschreiten der Erkrankung (55 %), unerwünschte Ereignisse (7,6 %) und eine Rücknahme der Zustimmung oder Protokollverletzung (3,0 %). Für den Versorgungskontext erscheint allerdings nur relevant, wieviele der dafür in Frage kommenden Patienten überhaupt eine Therapie mit Enzalutamid beginnen. Die mediane Behandlungsdauer, die in Abschnitt 3.3.1 abgeleitet und begründet wurde, berücksichtigt die Therapieabbrüche bereits. Deshalb erscheint es nicht sinnvoll, deren Einfluss davon unabhängig ein zweites Mal in die Betrachtung der Versorgungsanteile einfließen zu lassen.

Versorgungskontext

Entwicklungen alternativer Arzneimittel

Wie in Kap. 3.2.2 „Therapeutischer Bedarf“ ausgeführt, ist das am 01.10.2011 in Deutschland erstmalig in den Verkehr gebrachte Arzneimittel Abirateronacetat (Zytiga[®]) die einzige therapeutische Alternative zu Enzalutamid, die gemessen an der Marktdurchdringung klinisch eine Rolle spielt. Die Marktpenetration dieses Produktes im klinischen Alltag verlief im ambulanten Bereich sehr schnell. Im sechsten Monaten nach Markteinführung erzielte es dort einen Absatz von 2.336 Packungen. Da mit einer Packung ein einmonatiger Behandlungszeitraum abgedeckt wird, entspricht dies der Anzahl behandelter Patienten (siehe Abbildung 3). Ein Jahr nach Markteinführung hatte sich der Absatz auf 3.079 Packungen [IMS DPM[®] 2013] erhöht. Im Dezember 2012, dem Monat, bevor eine weitere Indikation für Abirateronacetat zugelassen wurde und seitdem eine genaue Zuordnung von Verordnungszahlen auf die Anzahl behandelter Patienten, die bereits eine Chemotherapie mit Docetaxel erhalten haben, nicht mehr erlaubt, lag die Zahl bei 3.125 (siehe Abbildung 3).

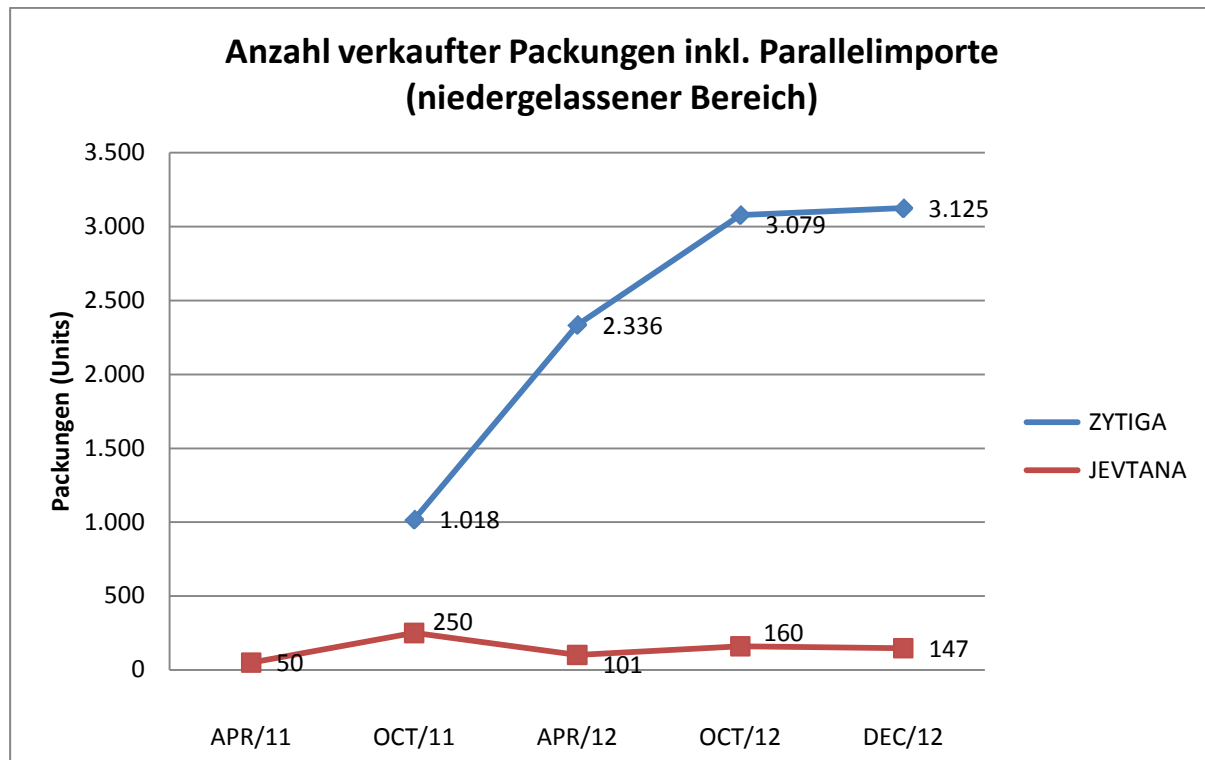


Abbildung 3: Anzahl verkaufter Packungen Zytiga® und Jevtana® für den Zeitraum von April 2011 bis Dezember 2012 im niedergelassenen Bereich. [IMS DPM® 2013]

Unter der Annahme, dass die im Dezember 2012 erreichte Zahl nicht weiter gewachsen wäre, würden mehr als 50% der Zielpopulation medikamentös mit Abirateronacetat behandelt. Abirateronacetat und Enzalutamid stehen um dieselben Patienten im Wettbewerb. Jeder künftig mit Enzalutamid behandelte Patient müsste die Anzahl der mit Abirateronacetat behandelten Patienten verringern und umgekehrt. Wenn man ferner annimmt, Abirateronacetat und Enzalutamid würden von Arzt und Patienten als therapeutisch gleichwertig angesehen, wäre zu erwarten, dass mit Enzalutamid nach 6 Monaten 1.168 bzw. nach 12 Monaten 1.539 Patienten (jeweils 50 % der zu diesen Zeitpunkten nach Markteinführung mit Zytiga® behandelten Patienten) behandelt würden, vorausgesetzt dass die Maßnahmen beider Hersteller im Wettbewerb gleich effektiv wären.

Auf eine separate Betrachtung des stationären Bereiches wird verzichtet, da das mCRPC, insbesondere im Endstadium, in der Regel nicht im Krankenhaus behandelt wird. Patienten mit dieser Diagnose wurden meistens aus anderen Gründen in die Klinik aufgenommen. Rückschlüsse auf Versorgungsanteile lassen sich deshalb aus im Krankenhaus gewonnenen Daten nicht ziehen.

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Ein entsprechender Einfluss auf das Verschreibungsverhalten des Arztes ist unter anderem von den Leitlinien zu erwarten, die im Bereich der Onkologie kontinuierlich aktualisiert und an die neueste Datenlage angepasst werden. Auch hier ist zum einen nicht absehbar, wie Leitlinien die verfügbaren Substanzen gradiert empfehlen werden und zum anderen in welchem Ausmaß und mit welcher Geschwindigkeit die Ärzteschaft den Empfehlungen folgen wird.

Der direkte Wettbewerber Abirateronacetat hat bereits die frühe Nutzenbewertung für den Einsatz nach einer Chemotherapie mit Docetaxel mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für 80 – 90 % der Zielpopulation beendet. Als eines der Ergebnisse der anschließenden Preisverhandlung mit dem GKV-Spitzenverband wird das Produkt als bundesweite „Praxisbesonderheit“ anerkannt. Insbesondere diese Einstufung von Abirateronacetat lässt erwarten, dass es in der klinischen Praxis bis zum Abschluss der Nutzenbewertung für Enzalutamid das bevorzugte Produkt bleiben wird. Deshalb wird für Enzalutamid anfangs nur eine sehr langsame Marktdurchdringung erwartet.

Entscheidend für den Zugewinn an Versorgungsanteilen für Enzalutamid ist letztendlich die Bewertung des Zusatznutzens im Rahmen der frühen Nutzenbewertung selbst. Wie in Modul 4 begründet ist, wird von einem Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid ausgegangen. Sollte sich diese Einschätzung im finalen Beschluss des G-BA wiederfinden, wäre es vernünftig zu vermuten, dass beim Einsatz nach einer Chemotherapie mit Docetaxel Abirateronacetat durch Enzalutamid ersetzt würde, also ca. 50 % der Zielpopulation (Anteil der medikamentös behandelten Patienten) Enzalutamid erhalten würden.

Bei einer Bewertung, die näher am Ergebnis für Abirateronacetat liegen würde, wären entsprechend weniger Versorgungsanteile für Enzalutamid zu erwarten. Plausibel wäre dann etwa die Annahme, dass 50 % der medikamentös behandelten Patienten Abirateronacetat und die anderen 50 % Enzalutamid erhalten würden.

Letztendlich bleiben alle Annahmen und Berechnungen höchst spekulativ, da die Therapie des mCRPC gerade erneut dabei ist, sich zu verändern. Für Abirateronacetat wurde im Januar 2013 auch die Anwendung vor einer Chemotherapie mit Docetaxel zugelassen. Das könnte dazu führen, dass Abirateronacetat in Zukunft überhaupt nicht mehr im Wettbewerb zu Enzalutamid stehen wird, da zum Zeitpunkt der zugelassenen Anwendung von Enzalutamid bereits alle Patienten mit Abirateronacetat vorbehandelt sind. Ein nochmaliger Einsatz nach einer Chemotherapie erscheint in diesem Fall klinisch wenig sinnvoll.

Patientenpräferenzen

Sowohl Enzalutamid als auch Abirateronacetat sind oral einzunehmen. Diese Art der Einnahme dürfte für die meisten Patienten kein Problem sein. Die Darreichungsform wird also keinen Einfluss auf die Patientenpräferenzen haben. Wirksamkeit und unerwünschte Ereignisse kann der Patient selbst nicht einschätzen. Es ist folglich zu erwarten, dass er sich der Empfehlung seines Arztes anschließen wird. Aus diesem Grund werden Patientenpräferenzen *per se* für die Entscheidung „Enzalutamid oder Abirateron“ keine Rolle spielen.

Es könnte allerdings sein, dass Patienten, die bereits einen langen Leidensweg hinter sich haben und sich in einem schlechten Allgemeinzustand befinden, eine erneute Therapie mit einem nebenwirkungsbehafteten Arzneimittel generell ablehnen. Dies ist einer der Gründe, warum niemals 100 % der infrage kommenden Patienten behandelt werden.

Weitere Neuzulassungen

Es stehen keine Neuzulassungen an. Weitere medikamentöse Therapieoptionen werden deshalb für die derzeitige Abschätzung der Versorgungsanteile von Enzalutamid nicht berücksichtigt.

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

Es wurde dargestellt, dass der Anteil der medikamentös behandelten Patienten bezogen auf die Zielpopulation ca. 50 % beträgt. Damit reduzieren sich die durch Enzalutamid maximal verursachten Jahrestherapiekosten für die GKV, die in Tabelle 3-16 mit 228.709.789,73 € berechnet sind, um mindestens 50 %. Das ergibt 114.354.894,86 €.

Nun ist es unrealistisch anzunehmen, dass tatsächlich alle medikamentös zu behandelnden Patienten Enzalutamid erhalten werden. Der reale Versorgungsanteil wird dabei auch vom Ergebnis der frühen Nutzenbewertung sowie von der Akzeptanz von Abirateronacetat in der Behandlung des mCRPC vor einer Chemotherapie mit Docetaxel abhängen. Hier wären nun viele Kombinationen denkbar, die aber selbst bei hohem Detailliertheitsgrad immer hochspekulativ bleiben würden. Faktisch werden die Jahrestherapiekosten zwischen 57.000.000 € und 114.000.000 € liegen, allerdings aufgrund der erwarteten langsamen Marktpenetration frühestens ab dem zweiten Jahr nach Markteinführung. Der untere Wert ergibt sich unter der Annahme, dass Enzalutamid bei der frühen Nutzenbewertung nicht besser abschneidet als Abirateronacetat. Der obere Wert ist oben begründet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die im Abschnitt 3.3 erforderlichen Daten und Angaben war keine systematische Literaturrecherche notwendig. Die Daten wurden vielmehr direkt in den entsprechenden Quellen recherchiert.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer basieren im Wesentlichen auf den entsprechenden Fachinformationen und der Zulassungsstudie von Enzalutamid.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Astellas Pharma GmbH. AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy. 2012.
2. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 4.2013 [Zugriff: 22.07.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>
3. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat [online]. 29.3.2012a [Zugriff: 16.06.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/#tab/beschluesse>
4. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Cabazitaxel. 29.3.2012b [Zugriff: 16.06.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/beschluesse>

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Enzalutamid 40 mg Weichkapseln wurden der Fachinformation entnommen: [Astellas Pharma GmbH 2013a]

Anwendungsgebiete

Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Kapseln) oral als tägliche Einmalgabe. Sollte der Patient Xtandi zur üblichen Zeit vergessen haben, sollte die verordnete Dosis möglichst zeitnah zur üblichen Zeit eingenommen werden. Wenn der Patient die Dosis über einen gesamten Tag vergessen hat, sollte die Behandlung am nächsten Tag mit der üblichen Tagesdosis fortgesetzt werden.

Falls bei Patienten toxische Wirkungen vom Schweregrad ≥ 3 oder eine intolerable Nebenwirkung auftreten, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf einen Schweregrad ≤ 2 zurückgegangen sind. Danach soll mit der gleichen bzw. einer niedrigeren Dosis (120 mg oder 80 mg) weiterbehandelt werden.

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren während der Behandlung sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit

einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg täglich reduziert werden. Nach Absetzen des starken CYP2C8-Inhibitors sollte die Dosis von Enzalutamid wieder auf die Dosis vor Einnahme des starken CYP2C8-Inhibitors erhöht werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B). Xtandi wird nicht für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“ keinen relevanten Nutzen von Enzalutamid bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Xtandi ist zum Einnehmen bestimmt. Die Kapseln sollten als Ganzes mit Wasser geschluckt werden und können zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gegenanzeigen

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Risiko von Krampfanfällen

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Diese schließen unter anderem folgende Faktoren mit ein: Zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus. Außerdem könnte das Risiko für Krampfanfälle bei Patienten steigen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken.

Gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen (siehe Beispiele in Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Bevor die Behandlung mit Enzalutamid begonnen wird, sollte man sich einen Überblick über die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verschaffen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit Arzneimitteln, die sensitive Substrate vieler metabolisierender Enzyme oder Transporter sind (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation), sollte grundsätzlich vermieden werden, falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und falls Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind.

Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulanzen gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z.B. Warfarin oder Acenocumarol), sollte der International Normalised Ratio- (INR-) Wert zusätzlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen mit Enzalutamid vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist Vorsicht geboten, da die Daten bei vorliegender mäßiger Leberfunktionsstörung nicht abschließend sind (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Da keine Daten von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen und Enzalutamid primär hepatisch eliminiert wird, wird Xtandi nicht für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen.

Kürzliche kardiovaskuläre Erkrankungen

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. Dies sollte berücksichtigt werden, falls Xtandi für solche Patienten verschrieben wird.

Anwendung zusammen mit Chemotherapie

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

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid

CYP2C8-Inhibitoren und -Induktoren

CYP2C8 spielt eine wichtige Rolle bei der Elimination von Enzalutamid und bei der Bildung seines aktiven Metaboliten. Nach oraler Gabe des starken CYP2C8-Inhibitors Gemfibrozil (600 mg zweimal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 326 % an, während C_{\max} von Enzalutamid um 18 % abnahm. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktiven Metaboliten stieg die AUC um 77 % an, während C_{\max} um 19 % abnahm. Starke Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) oder Induktoren (z. B. Rifampicin) von CYP2C8 sollten während der Behandlung mit Enzalutamid vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten, bei denen eine Begleittherapie mit einem starken CYP2C8-Inhibitor erforderlich ist, sollte die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

CYP3A4 spielt eine untergeordnete Rolle bei der Metabolisierung von Enzalutamid. Nach oraler Gabe des starken CYP3A4-Inhibitors Itraconazol (200 mg einmal täglich) bei gesunden männlichen Probanden stieg die AUC von Enzalutamid um 41 % an, während C_{\max} unverändert blieb. Für die Gesamtheit von ungebundenem Enzalutamid plus ungebundenem aktiven Metaboliten stieg die AUC um 27 % an, während C_{\max} wiederum unverändert blieb. Bei Anwendung von Xtandi zusammen mit Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel

Enzyminduktion

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter; daher sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind, zu erwarten. Die Abnahme der Plasmakonzentration kann erheblich sein und zu einer Reduktion oder einem Verlust der klinischen Wirkung führen. Zudem besteht das Risiko einer verstärkten Bildung aktiver Metaboliten. Enzyme, die induziert werden könnten, schließen CYP3A4 in der Leber und im Darm, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 und Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT – Glucuronid-konjugierende Enzyme) ein. Das Transportprotein P-gp könnte ebenso induziert werden und möglicherweise auch andere Transporter, z.B. Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2), Breast Cancer Resistant Protein (BCRP) und Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1 (OATP1B1).

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid ein starker Induktor von CYP3A4 und ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19 ist. Die gleichzeitige Gabe von Enzalutamid (160 mg einmal täglich) mit einer oralen Einmalgabe von sensitiven CYP-Substraten an Patienten mit Prostatakarzinom führte zu einer Abnahme der AUC von Midazolam (CYP3A4-Substrat) um 86 %, einer Abnahme der AUC von S-Warfarin (CYP2C9-Substrat) um 56 % und einer Abnahme der AUC von Omeprazol (CYP2C19-Substrat) um 70 %. UGT1A1 könnte ebenfalls induziert werden.

Interaktionen mit bestimmten Arzneimitteln, die über den Metabolismus oder über aktiven Transport eliminiert werden, sind zu erwarten. Falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind, sollten diese Arzneimittel vermieden oder mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Gefahr einer Leberschädigung nach Paracetamolgabe ist bei Patienten, die gleichzeitig mit einem Enzyminduktor behandelt werden, vermutlich höher.

Unter anderem können folgende Arzneimittelgruppen beeinflusst werden:

- Analgetika (z.B. Fentanyl, Tramadol)
- Antibiotika (z.B. Clarithromycin, Doxycyclin)
- Krebsarzneimittel (z.B. Cabazitaxel)
- Antikoagulanzen (z.B. Acenocoumarol, Warfarin)
- Antiepileptika (z.B. Carbamazepin, Clonazepam, Phenytoin, Primidon, Valproinsäure)
- Antipsychotika (z.B. Haloperidol)
- Betablocker (z.B. Bisoprolol, Propranolol)
- Kalziumantagonisten (z.B. Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Verapamil)

- Herzglykoside (z.B. Digoxin)
- Kortikosteroide (z.B. Dexamethason, Prednisolon)
- Antivirale HIV-Arzneimittel (z.B. Indinavir, Ritonavir)
- Hypnotika (z.B. Diazepam, Midazolam, Zolpidem)
- Statine, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (z.B. Atorvastatin, Simvastatin)
- Schilddrüsenhormone (z.B. Levothyroxin)

Das volle Induktionspotenzial von Enzalutamid zeigt sich eventuell erst einen Monat nach Behandlungsbeginn, wenn der Steady State der Plasmakonzentration von Enzalutamid erreicht ist, obwohl einige Induktionseffekte auch schon vorher auftreten können. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die Substrate von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2 oder UGT1A1 sind, sollte während des ersten Behandlungsmonats mit Enzalutamid auf einen möglichen Verlust der pharmakologischen Wirkungen (oder eine Verstärkung der Wirkung, wenn aktive Metaboliten gebildet werden) geachtet und gegebenenfalls eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Enzalutamid (5,8 Tage; siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation) kann die Wirkung auf die CYP-Enzyme für einen Monat oder auch länger anhalten. Eine schrittweise Dosisreduktion der gleichzeitig gegebenen Arzneimittel könnte erforderlich sein, wenn die Behandlung mit Enzalutamid beendet wird.

CYP2C8-Substrate

Enzalutamid (160 mg einmal täglich) führte zu keiner klinisch relevanten Änderung der AUC oder C_{\max} von Pioglitazon (CYP2C8-Substrat). Die AUC von Pioglitazon erhöhte sich um 20 %, während C_{\max} um 18 % abnahm. Bei Anwendung von Xtandi zusammen mit einem CYP2C8-Substrat ist keine Dosisanpassung erforderlich.

P-gp-Substrate

In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass Enzalutamid ein Inhibitor des Effluxtransporters P-gp sein könnte. Allerdings wurde die Wirkung von Enzalutamid noch nicht *in vivo* untersucht; trotzdem könnte Enzalutamid in der klinischen Anwendung über die Aktivierung des Pregnan-X-Rezeptors (PXR) ein Induktor von P-gp sein. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die Substrate von P-gp sind (z.B. Colchicin, Dabigatranetexilat, Digoxin), sollten bei gleichzeitiger Gabe von Xtandi mit Vorsicht eingesetzt werden. Eventuell ist eine Dosisreduktion erforderlich, um optimale Plasmakonzentrationen zu gewährleisten.

BCRP-, MRP2-, OAT3- und OCT1-Substrate

Basierend auf *in-vitro*-Daten kann die Inhibierung von BCRP und MRP2 (im Darm) und des Organic Anion Transporter 3 (OAT3) sowie des Organic Cation Transporter 1 (OCT1)

(systemisch) nicht ausgeschlossen werden. Theoretisch ist eine Induktion dieser Transporter ebenso möglich, der Nettoeffekt ist derzeit aber unbekannt.

Einfluss von Nahrung auf die Exposition mit Enzalutamid

Nahrung hat keine klinisch relevante Wirkung auf das Ausmaß der Exposition mit Enzalutamid. In klinischen Studien wurde Xtandi ohne Berücksichtigung der Nahrungsaufnahme gegeben.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Xtandi in der Schwangerschaft beim Menschen vor. Dieses Arzneimittel ist nicht zur Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt.

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid oder seine Metaboliten im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist während und für 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Enzalutamid erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für 3 Monate danach erforderlich. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Enzalutamid ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder werden können (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3 der Fachinformation).

Stillzeit

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid das Reproduktionssystem bei männlichen Ratten und Hunden beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enzalutamid könnte einen leichten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da von psychischen und neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfällen, berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) sollten auf das Risiko beim Fahren oder Bedienen von Maschinen hingewiesen werden. Es wurden keine wissenschaftlichen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen von Enzalutamid auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen zu bewerten.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In der placebokontrollierten Phase-III-Studie (AFFIRM) mit Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die eine Chemotherapie mit Docetaxel erhielten, wurde Enzalutamid in einer Dosierung von 160 mg täglich (N=800) gegeben und im Vergleich zu Placebo (N=399) geprüft. Die mittlere Behandlungsdauer mit Enzalutamid betrug 8,3 Monate, mit Placebo 3,0 Monate. Die Einnahme von Prednison war möglich, aber nicht vorgeschrieben.

Krampfanfälle traten bei 0,8 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hitzewallungen und Kopfschmerzen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in der AFFIRM-Studie beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt.

Tabelle 3-17: Nebenwirkungen, die in der klinischen Phase-III-Studie aufgetreten sind

Organklasse nach dem MedDRA-System	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie	Leukopenie
Psychiatrische Erkrankungen		visuelle Halluzinationen Angst	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	kognitive Störung Gedächtnisstörung	Krampfanfall Amnesie Aufmerksamkeitsstörung
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Hypertonie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		trockene Haut Juckreiz	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Frakturen*	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Stürze	

* Beinhalten alle Frakturen mit Ausnahme pathologischer Frakturen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Krampfanfälle

In der AFFIRM-Studie kam es bei sechs von 800 Patienten (0,8 %), die eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall. Im Placebo-Arm traten dagegen keine Krampfanfälle auf. Bei einigen dieser Patienten lagen potenziell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls unabhängig erhöht haben könnten. Von der AFFIRM-Studie wurden Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisescalationsstudie zeigen. Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt, könnte aber mit Daten aus in-vitro-Studien erklärt werden, die zeigten, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden

Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt kein Antidot für Enzalutamid. Im Falle einer Überdosierung sollten die Behandlung mit Enzalutamid abgesetzt und allgemeine supportive Maßnahmen eingeleitet werden, wobei die Halbwertszeit von 5,8 Tagen zu berücksichtigen ist. Nach einer Überdosierung können Patienten ein erhöhtes Risiko für Krampfanfälle haben.

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

Nicht zutreffend.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR [EMA 2013] liegt seit dem 25. April 2013 vor. Alle Anforderungen aus dem EU-Risk Management Plan [Astellas Pharma GmbH 2013b] sind im Abschnitt 3.4.3 beschrieben.

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

nicht zutreffend

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-18: Pharmakovigilanzpläne

Sicherheitsbedenken	Beschreibung der Aktivität	Meilenstein(e)	Termin(e)
Krampfanfälle	Sicherheitsstudie nach der Zulassung zur Beurteilung des Krampfanfallrisikos durch Enzalutamid 160 mg/Tag bei Patienten mit metastasiertem CRPC, bei denen ein erhöhtes Krampfanfallrisiko besteht. Der Antragsteller harmonisiert diese Maßnahmen mit der von der FDA geforderten Post-Marketing Untersuchung 1918-2.	Einreichung des endgültigen Protokolls	Juni 2013
		Abschluss der Studie	Juni 2018
		Einreichung des Abschlussberichts	März 2019
Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion	Klinische Studie mit Patienten mit normaler Leberfunktion und mit Patienten mit bereits bestehender starker Einschränkung der Leberfunktion zur Beurteilung der Wirkung einer stark eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Enzalutamid und N-Demethyl-Enzalutamid gemäß der vom FDA geforderten Post-Marketing Untersuchung 1918-3.	Einreichung des endgültigen Protokolls	31. März 2013
		Abschluss der Studie	Mai 2014
		Einreichung des Abschlussberichts	November 2014
Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion	Klinische Studie mit Patienten mit normaler Leberfunktion und mit Patienten mit bereits bestehender mäßiger Einschränkung der Leberfunktion zur Beurteilung der Wirkung einer mäßig eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Enzalutamid und N-Demethyl-Enzalutamid.	Einreichung des endgültigen Protokolls	Februar 2014
		Einreichung des Abschlussberichts	Dezember 2015
Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die vorher mit Abirateronacetat behandelt wurden	Wirksamkeitsdaten für Enzalutamid bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die vorher mit Abirateronacetat behandelt wurden.	Einreichung des endgültigen Protokolls	Juni 2013
		Bericht über eine Interim-analyse	Juni 2015
		Einreichung des Abschlussberichts	Dezember 2016

(Quelle: [Astellas Pharma GmbH 2013b])

Tabelle 3-19: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Bedeutende identifizierte Risiken	Krampfanfälle Bluthochdruck Stürze Halluzination Reduzierte Neutrophilenzahl Nicht-pathologische Fraktur Wechselwirkungen mit starken CYP2C8-Inhibitoren oder -Induktoren Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19 sind
Bedeutende potentielle Risiken	Einschränkung der kognitiven Funktion/Gedächtnisfunktion
Bedeutende fehlende Informationen	Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion Reproduktion/Fertilität Nicht-Weiße Patienten Patienten mit ECOG PS \geq 2 Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung Patienten mit Hirnmetastasen oder mit für Krampfanfälle prädisponierende Baseline-Faktoren Vorher mit Abirateronacetat behandelte Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom

(Quelle: [Astellas Pharma GmbH 2013b])

Tabelle 3-20: Zusammenfassende Darstellung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Krampfanfälle	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird aufgenommen:</p> <p>Risiko von Krampfanfällen</p> <p>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Diese schließen unter anderem folgende Faktoren mit ein: Zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus. Außerdem könnte das Risiko für Krampfanfälle bei Patienten steigen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken.</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Als Nebenwirkungen aufgelistet Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</p> <p>Krampfanfälle</p> <p>In der AFFIRM-Studie kam es bei sechs von 800 Patienten (0,8 %), die eine tägliche Dosis von 160mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall. Im Placebo-Arm traten dagegen keine Krampfanfälle auf. Bei einigen dieser Patienten lagen potenziell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls unabhängig erhöht haben könnten. Von der AFFIRM-Studie wurden Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisescalationsstudie zeigen. Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt, könnte aber mit Daten aus In-vitro –Studien erklärt werden, die zeigten, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können.</p>	Keine
Hypertonie Halluzinationen Sturz Kognitive Funktion/ Gedächtnisfunktion eingeschränkt Neutrophilenzahl verringert Nicht-pathologische Fraktur	<p>Fachinformation, Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Als Nebenwirkungen aufgeführt</p>	Keine
Patienten mit stark eingeschränkter	In die Fachinformation, Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) ist aufzunehmen:	Keine

Nierenfunktion	<p>Nierenfunktionsstörung</p> <p>Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird aufgenommen:</p> <p>Nierenfunktionsstörung</p> <p>Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen mit Enzalutamid vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten.</p>	
Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) ist aufzunehmen:</p> <p>Leberfunktionsstörung</p> <p>Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B). Xtandi wird nicht für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).</p> <p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird aufgenommen:</p> <p>Leberfunktionsstörung</p> <p>Bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) ist Vorsicht geboten, da die Daten bei vorliegender mäßiger Leberfunktionsstörung nicht abschließend sind (siehe Abschnitt 5.2). Da keine Daten von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen und Enzalutamid primär hepatisch eliminiert wird, wird Xtandi nicht für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen.</p>	Keine
Reproduktion/ Fertilität	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) wird aufgenommen:</p> <p>Kontrazeption bei Männern und Frauen</p> <p>Es ist nicht bekannt, ob Enzalutamid oder seine Metaboliten im Sperma vorhanden sind. Ein Kondom ist während und für 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Enzalutamid erforderlich, wenn der Patient mit einer schwangeren Frau sexuell aktiv ist. Hat der Patient Geschlechtsverkehr mit einer Frau im gebärfähigen Alter, ist sowohl ein Kondom als auch eine andere zuverlässige Verhütungsmethode während der Behandlung und für 3 Monate danach erforderlich. Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</p> <p>Schwangerschaft</p> <p>Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Enzalutamid ist kontraindiziert bei Frauen, die schwanger sind oder werden können (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3).</p> <p>Stillzeit</p>	Keine

	<p>Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Fertilität</p> <p>Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Enzalutamid das Reproduktionssystem bei männlichen Ratten und Hunden beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).</p>	
Nicht-Weiße Patienten	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird aufgenommen: Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Die folgenden demografischen Merkmale der Patienten und ihre Krankheitsmerkmale waren zu Studienbeginn gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt. Das mediane Alter betrug 69 Jahre (41 – 92 Jahre) und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war wie folgt: 92,7% Kaukasier; 3,9% Schwarze; 1,1% Asiaten und 2,1% Andere.</p> <p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften) wird aufgenommen: Ethnische Zugehörigkeit Die Mehrheit der Patienten in den klinischen Studien (>92%) waren Kaukasier, sodass keine Rückschlüsse auf den Einfluss der Ethnizität auf die Pharmakokinetik von Enzalutamid gezogen werden können.</p>	Keine
Patienten mit ECOG PS \geq 2	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird aufgenommen: Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Die folgenden demografischen Merkmale der Patienten und ihre Krankheitsmerkmale waren zu Studienbeginn gleichmäßig auf die beiden Behandlungsgruppen verteilt. Das mediane Alter betrug 69 Jahre (41 – 92 Jahre) und die Aufteilung nach ethnischer Zugehörigkeit war wie folgt: 92,7% Kaukasier; 3,9% Schwarze; 1,1% Asiaten und 2,1% Andere. 91,5% der Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 – 1 und 8,5% der Patienten von 2</p>	Keine
Patienten mit schwerer Herz-Kreislauf-Erkrankung	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird aufgenommen: Klinische Wirksamkeit und Sicherheit Aus der Phase-III-Studie wurden folgende Patienten ausgeschlossen: Für einen Krampfanfall prädisponierte Patienten (siehe Abschnitt 4.8) und Patienten, die eine Behandlung mit Arzneimitteln erhielten, die die Krampfschwelle herabsetzen, sowie Patienten mit klinisch signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen, wie z.B. nicht kontrolliertem Bluthochdruck, kürzlichem Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz mit NYHA-(New York Heart Association-) Stadium III oder IV (außer bei einer Auswurffraktion \geq45 %), klinisch signifikanten ventrikulären Arrhythmien oder AV-Block (ohne dauerhaften Herzschrittmacher).</p>	Keine
Patienten mit Hirnmetastasen oder zu Krampfanfällen prädisponierenden Baseline-Faktoren	<p>In die Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) wird aufgenommen: Risiko von Krampfanfällen Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi bei</p>	Keine

	<p>Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Diese schließen unter anderem folgende Faktoren mit ein: Zugrunde liegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholismus. Außerdem könnte das Risiko für Krampfanfälle bei Patienten steigen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken.</p> <p>Fachinformation, Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Als Nebenwirkungen aufgeführt Beschreibung unerwünschter Wirkungen Krampfanfälle</p> <p>In der AFFIRM-Studie kam es bei sechs von 800 Patienten (0,8 %), die eine tägliche Dosis von 160mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall. Im Placebo-Arm traten dagegen keine Krampfanfälle auf. Bei einigen dieser Patienten lagen potenziell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls unabhängig erhöht haben könnten. Von der AFFIRM-Studie wurden Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfallsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisescalationsstudie zeigen. Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt, könnte aber mit Daten aus In-vitro –Studien erklärt werden, die zeigten, dass Enzalutamid und sein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können.</p>	
Patienten mit Hirnmetastasen oder zu Krampfanfällen prädisponierenden Baseline-Faktoren	<p>Fachinformation, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften)</p> <p>Aus der Phase-III-Studie wurden folgende Patienten ausgeschlossen: Für einen Krampfanfall prädisponierte Patienten (siehe Abschnitt 4.8) und Patienten, die eine Behandlung mit Arzneimitteln erhielten, die die Krampfschwelle herabsetzen,</p>	
Vorher mit Abirateronacetat behandelte Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom	<p>In die SmPC, Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) wird aufgenommen:</p> <p><i>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</i> <i>Die Wirksamkeit von Enzalutamid bei Patienten, die vorher mit Abirateronacetat behandelt wurden, wurde nicht untersucht</i></p>	Keine

(Quelle: [Astellas Pharma GmbH 2013b])

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

nicht zutreffend

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

nicht zutreffend

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

nicht zutreffend

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Informationen bezüglich den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fach- und Gebrauchsinformation [Astellas Pharma GmbH 2013a] sowie dem EPAR [EPAR 2013] (eine deutsche Version liegt noch nicht vor) und dem Risk Management Plan der EU [Astellas 2013b] entnommen.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 2013a [Zugriff: 22.07.2013]. URL: www.fachinfo.de
2. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR) Xtandi [online]. 2013 [Zugriff: 19.08.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002639/WC500144999.pdf
3. Astellas Pharma GmbH. Zusammenfassung des EU-Risk Management Plans. 2013b.