

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität für die Studie PROSPER – 3. Datenschnitt (ITT-Population)	15
Tabelle 1-8: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit für die Studie PROSPER – 3. Datenschnitt (<i>Safety</i> -Population)	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
ARSI	Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	<i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ITT	<i>Intention to Treat</i>
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MRP2	<i>Multidrug Resistance-Associated Protein 2</i>
n. b.	Nicht bestimmbar
n. e.	Nicht erreicht
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
NSAA	Nichtsteroidales Antiandrogen
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAT3	<i>Organic Anion Transporter 3</i>
OCT1	<i>Organic Cation Transporter 1</i>
PCa	Prostatakarzinom
P-gp	P-Glykoprotein
PT	<i>Preferred Term</i>
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	PSA <i>doubling time</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Astellas Pharma GmbH
Anschrift:	Ridlerstraße 57 80339 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Enzalutamid
Handelsname:	Xtandi™
ATC-Code:	L02BB04

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

Beim Prostatakarzinom (PCa) wird durch die konventionelle ADT entweder durch die Entfernung der Hoden (Orchiektomie) oder durch die Gabe von LHRH (auch bezeichnet als GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten die Testosteronproduktion unterdrückt. Im Krankheitsverlauf kann es trotz eines Testosteronlevels unter Kastrationsniveau zu einem Fortschreiten des Tumorwachstums kommen, das PCa wird kastrationsresistent. Im Stadium des Hochrisiko-nmCRPC kommen grundsätzlich verschiedene hormonelle oder zytotoxische Therapien in Frage:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- In der vorliegenden Indikation wurden nach Enzalutamid zudem die Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren (ARSI) Apalutamid und Darolutamid zugelassen.

Der ARSI Enzalutamid besitzt einen umfassenden Wirkmechanismus. Erstens blockiert Enzalutamid den AR, zweitens hemmt er die Translokation des Rezeptorkomplexes in den Zellkern und drittens reduziert er im Zellkern die Bindung des Rezeptorkomplexes an die DNA sowie die Rekrutierung von für die Transkription notwendigen Co-Aktivatoren, wodurch die Expression AR-regulierter Gene gehemmt wird. Durch die Hemmung des Androgenrezeptor-Signalweges verlängert Enzalutamid das Überleben und reduziert die Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.	23.10.2018	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Für das Anwendungsgebiet „*Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung unter Androgendeprivationstherapie fortgeschritten ist*“ wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch am 10.08.2017 folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt:

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

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

Der Indikationstext bei Zulassung lautet folgendermaßen:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Konkretisierung des Zulassungstextes hinsichtlich Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung hatte keinerlei Auswirkungen auf die vom G-BA festgelegte ZVT.

Den Beschluss für Enzalutamid in der vorliegenden Indikation vom 16.05.2019 befristete der G-BA bis zum 15.05.2020. Gemäß den tragenden Gründen sollen im Rahmen des Befristungsdossiers die Ergebnisse der 3. Interimsanalyse (nach 440 Todesfällen) der Studie PROSPER dargelegt werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Datengrundlage für die Ableitung des Zusatznutzens ist die randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase-III-Studie PROSPER mit 1.401 randomisierten Patienten (ITT-Population: Enzalutamid 933 Patienten; Vergleichsgruppe 468 Patienten; Safety-Population 930 bzw. 465 Patienten).

Beim zugrundeliegenden 3. Datenschnitt handelt es sich um den finalen Datenschnitt der Studie PROSPER zum Gesamtüberleben.

Auf Grundlage der Ergebnisse des 3. Datenschnittes lässt sich in der Indikation Hochrisiko-nmCRPC ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT ableiten (siehe auch Tabelle 1-7 und Tabelle 1-8). Diese Einstufung basiert insbesondere auf dem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Enzalutamid führte zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,7 Monaten im Median im Vergleich zur ADT.

Bekräftigt wird der Zusatznutzen durch die erhebliche Verzögerung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie um 47,6 Monate (Median) und aufgrund der um 46 % geringeren Wahrscheinlichkeit für den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie. Zudem zeigten sich unter Enzalutamid statistisch signifikante Vorteile von erheblichem Ausmaß in Bezug auf die relevanten schwerwiegenden Erkrankungen der Niere und Harnwege. Diese stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit der im Krankheitsstadium des nmCRPC spezifischen lokoregionären Symptomatik.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität für die Studie PROSPER – 3. Datenschnitt (ITT-Population)

Enzalutamid + ADT	ADT	Enzalutamid + ADT vs. ADT		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Median [95 %-KI] Monate	Median [95 %-KI] Monate	HR [95 %-KI]	p-Wert	Endpunktkategorie Ausmaß
Mortalität				
<i>Gesamtüberleben</i>				
67,0 [64,0; n. e.]	56,3 [54,4; 63,0]	0,73 [0,61; 0,88]	p = 0,0011	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Morbidität				
<i>Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie</i>				
66,7 [56,4; n. e.]	19,1 [17,4; 22,1]	0,30 [0,25; 0,35]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<i>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</i>				
n. e. [66,0; n. e.]	n. e. [54,9; n. e.]	0,54 [0,44; 0,67]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht				

Tabelle 1-8: Enzalutamid + ADT vs. ADT: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit für die Studie PROSPER – 3. Datenschnitt (*Safety*-Population)

Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	Enzalutamid + ADT vs. ADT HR [95 %-KI] p-Wert	Endpunktkategorie Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
SUE nach SOC und PT		
Erkrankungen der Niere und der Harnwege	0,39 [0,27; 0,57], p < 0,0001	Schwerwiegende Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,75 und Risiko ≥ 5 %
akutes Nierenversagen	0,22 [0,08; 0,63], p = 0,0024	Hinweis auf einen geringeren Schaden
Harnretention	0,23 [0,10; 0,52], p = 0,0002	Ausmaß: erheblich
Bei Vorhandensein mehrerer positiver Effekte innerhalb einer SOC bildet das höchste Ausmaß die Grundlage für die Bewertung des geringeren Schadens. Eine vollständige Darstellung aller Sicherheitsendpunkte mit einem statistisch signifikantem Unterschied kann dem Modul 4A entnommen werden. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; PT: <i>Preferred Terms</i> ; SOC: <i>System Organ Class</i> ; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Mortalität: beträchtlicher Zusatznutzen

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnittes vom 15.10.2019 zeigte sich nach Eintritt von 466 Todesfällen (288 bzw. 30,9 % im Enzalutamid-Arm vs. 178 bzw. 38,0 % in der Vergleichsgruppe) mit einer *Hazard Ratio* von 0,73 (95 %-KI [0,61; 0,88], $p = 0,0011$) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Demnach senkte Enzalutamid die Wahrscheinlichkeit zu versterben um 27 %. Hervorzuheben ist die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,7 Monaten (67,0 Monate Enzalutamid vs. 56,3 Monate im Vergleichsarm).

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie der begrenzten Überlebensdauer weist das Gesamtüberleben in diesem Krankheitsstadium auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz eine große Relevanz auf.

Folglich ist für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Morbidität: erheblicher Zusatznutzen

Der **Zusatznutzen** von Enzalutamid in der Endpunktkategorie Morbidität ist begründet durch (Tabelle 1-7):

- eine *erhebliche* Verzögerung (mediane 47,6 Monate) des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie;
- eine *erhebliche* Senkung der Wahrscheinlichkeit (um 46 %) für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie;

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Sicherheit: beträchtlicher Zusatznutzen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigten sich unter der Behandlung mit Enzalutamid positive wie auch negative Effekte (Tabelle 1-8).

Neben dem Auftreten der aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid wurden wenige nicht-schwerwiegende Ereignisse von zudem geringerer klinischer Relevanz beobachtet (z. B. Appetitabnahme, Gewichtsabnahme). Weiterhin sind bekannte Nebenwirkungen unter Enzalutamid gut behandelbar, mittels Prophylaxe vorbeugbar und reversibel. Dagegen unterstützt die Verminderung der Prostata-spezifischen Symptome wie Harnretention, akutes Nierenversagen [einschließlich für SUE und UE nach CTCAE Grad ≥ 3] sowie schwere Fälle einer Hämaturie, welche von größerer Relevanz sind, den Einsatz von Enzalutamid im neuen Anwendungsgebiet. Das geringere Auftreten der Ereignisse aus der SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege geht mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid einher und spiegelt gleichzeitig den positiven Effekt von Enzalutamid auf die lokoregionäre Symptomatik wider.

In der Gesamtschau der UE nach SOC und PT ergibt sich, dass die positiven Effekte durch Enzalutamid die negativen klar überwiegen. Dies ist insbesondere durch die Relevanz der positiven Effekte von Enzalutamid auf das geringere Auftreten von SUE der Nieren und Harnwege begründet. Die beobachteten negativen Effekte von Enzalutamid sind hingegen überwiegend von geringerer Schwere und Relevanz und können durch geeignete Maßnahmen während der Therapie gut behandelt werden.

Damit ist für Enzalutamid in der Endpunktkategorie **Sicherheit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abzuleiten.

Ergebnissicherheit:

Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotentials auf Ebene der Gesamtstudie und der Größe der PROSPER-Studie ist die Ergebnissicherheit des Zusatznutzens von Enzalutamid insgesamt als **Hinweis** zu bewerten. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte (Mortalität und Morbidität) war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene war niedrig. Es ergaben sich weiterhin auch keine abweichenden Schlussfolgerungen auf Grundlage der Subgruppenanalysen im Vergleich zur Ebene der Gesamtpopulation.

Gesamtschau:

Die Ableitung des Zusatznutzens von Enzalutamid im vorliegenden Indikationsgebiet basiert auf folgenden Kernaspekten:

- Die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,7 Monaten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Die erhebliche Verzögerung der Notwendigkeit antineoplastischer Therapien und zytotoxischer Chemotherapien aufgrund einer Krankheitsprogression
- Die deutliche Reduktion des Risikos für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Bereich der Erkrankungen der Niere und Harnwege

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten Unterschiede in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation.

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

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

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

Die Zielpopulation sind erwachsene Männer mit Hochrisiko-nmCRPC, d. h. Patienten, die unter ADT einen nachhaltigen Anstieg des PSA-Wertes trotz Testosteronspiegel unter Kastrationsniveau und ein hohes Risiko für eine Metastasierung (PSADT \leq 10 Monaten) aufweisen. Für eine weitere medikamentöse Behandlung sind im Stadium des nmCRPC insbesondere die Patienten mit einem hohen Risiko (PSADT \leq 10 Monaten) zu berücksichtigen.

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie der begrenzten Überlebensdauer weist das Gesamtüberleben in diesem Krankheitsstadium auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz eine große Relevanz auf. Folglich ist es von besonderer Bedeutung, die begrenzte Überlebenserwartung durch überlebensverlängernde medikamentöse Behandlungen zu verbessern.

Neben dem Gesamtüberleben ist die Vermeidung einer Metastasierung ebenso von hoher therapeutischer Relevanz, da sich mit Übergang in das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom die Überlebensprognose und die Krankheitssymptome wie z. B. tumorbedingte Schmerzen deutlich verschlechtern. Eine Hinauszögerung der Metastasierung ermöglicht, den Gesundheitszustand der Patienten so lange wie möglich beizubehalten.

Zu den weiteren Therapiezielen gehört die Reduktion von Symptomen und Nebenwirkungen. Hierbei ist insbesondere die Symptomatik im Bereich der Niere und Harnwege hervorzuheben. Gemäß Literatur werden die Patienten im nmCRPC mit am häufigsten durch diese Symptome beeinträchtigt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Im Stadium des nmCRPC stellt die Verlängerung der Überlebenszeit das primäre Zielkriterium dar, welches durch die medikamentöse Behandlung dieses Patientenkollektivs (insbesondere der Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung) mit überlebensverlängernden Therapien erreicht werden soll. Zudem ist es von besonderer Bedeutung, die Zeit bis zur Metastasierung und damit einhergehend die Notwendigkeit einer Chemotherapie soweit wie möglich hinauszuzögern. Zusätzlich sollte eine Symptomkontrolle einschließlich des Erhalts der Lebensqualität sowie der Vermeidung von Komplikationen erzielt werden. Der Verfügbarkeit innovativer Therapiekonzepte, über die unzureichende alleinige ADT-Behandlung hinaus, kommt bei den Hochrisiko-nmCRPC-Patienten daher eine besondere Bedeutung zu.

Neben den derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen, steht mit Enzalutamid für Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für eine Metastasierung (PSADT \leq 10 Monaten) eine im Rahmen einer klinischen Studie untersuchte Behandlungsoption mit einem nachgewiesenem signifikant positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben zur Verfügung. So kam es unter Enzalutamid zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens um 10,7 Monate (Median). Gleichzeitig ermöglichte die Behandlung mit Enzalutamid das Fortschreiten der Erkrankung bei guter Lebensqualität und gleichbleibender Symptomatik so weit wie möglich hinauszuzögern. Enzalutamid weist durch seine Erstzulassung in Europa am 21.06.2013 ein bekanntes Sicherheitsprofil auf, welches im vorliegenden Anwendungsgebiet zudem signifikante Vorteile in Bezug auf die relevanten schwerwiegenden Ereignisse der Erkrankungen der Niere und Harnwege aufwies.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.113–4.422

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	beträchtlich	1.113–4.422

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	45.872,02 €– 46.713,52 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Männer mit HochrisikonnCRPC	Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrations-resistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	1.283,62 €– 2.125,12 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

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