

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Enzalutamid (Xtandi™)*

Astellas Pharma GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	31
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	36
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	38

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Relevante Patientenpopulation(en) und ZVT je Anwendungsgebiet .....	14
Tabelle 1-8: Verfügbare Evidenz im direkten und indirekten Vergleich.....	15
Tabelle 1-9: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT bzw. MAB: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität (direkte und indirekte Evidenz) .....	17
Tabelle 1-10: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT bzw. MAB: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit (direkte und indirekte Evidenz) .....	18
Tabelle 1-11: Enzalutamid + ADT vs. ADT bzw. MAB: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität.....	21
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	36
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ASK	Arzneistoffkatalog Nummer
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
cPFS	Klinisches progressionsfreies Überleben
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CUA	<i>Canadian Urological Association</i>
CUOG	<i>Canadian Urologic Oncology Group</i>
CYP	Cytochrom P450
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items)</i>
EORTC QLQ-PR25	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 Items)</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Life Visual Analogue Scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
IRR	<i>Incidence Rate Ratio</i>
KI	Konfidenzintervall
LHRH	<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M1	Metastasierte Patienten
MAB	Maximale Androgenblockade
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom ( <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i> )
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom ( <i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i> )
mITT	Modifizierte <i>Intention-to-Treat</i>
MMRM	<i>Mixed-Effect Model Repeat Measurement</i>
MRP2	<i>Multidrug Resistance-Associated Protein 2</i>
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSAA	Nichtsteroidales Antiandrogen
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OAT3	<i>Organic Anion Transporter 3</i>
OCT1	<i>Organic Cation Transporter 1</i>
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
P-gp	P-Glykoprotein
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PT	<i>Preferred Term</i>
PZN	Pharmazentralnummer
rPFS	Radiographisches progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SEOM	<i>Spanish Society of Medical Oncology</i>
SOC	Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> )
SSE	Symptomatisches skelettales Ereignis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UEBI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
WHO	<i>World Health Organization</i>
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

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Astellas Pharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	Ridlerstraße 57 80339 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Astellas Pharma Europe B. V.
<b>Anschrift:</b>	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, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Enzalutamid
<b>Handelsname:</b>	Xtandi™
<b>ATC-Code:</b>	L02BB04
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	39787
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	13980224
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C61
<b>Alpha-ID</b>	I21708 I21711

### 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 <sup>a</sup>
<p>Zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (<i>metastatic hormone-sensitive prostate cancer</i>, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.</p> <p>Im <b>Anwendungsgebiet A</b> wird auf die Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Docetaxel eingegangen.</p> <p>Im <b>Anwendungsgebiet B</b> wird auf die Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast im Vergleich zur ZVT Androgendeprivationstherapie (ADT) bzw. maximale Androgenblockade (MAB) eingegangen.</p>	30.04.2021	A  B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; MAB: Maximale Androgenblockade; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*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)*

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.	21.06.2013
Xtandi ist angezeigt 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
Xtandi ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.	23.10.2018

### 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 <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC	Die konventionelle Androgendeprivationstherapie, mit oder ohne einem nichtsteroidalen Antiandrogen (NSAA; z. B. Bicalutamid, Flutamid) <sup>c</sup> , <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen [M1 Stadium] und gutem Allgemeinzustand [nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index <math>\geq</math> 70 %])</u></li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu-diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom)</li> </ul>
B	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Die konventionelle Androgendeprivationstherapie ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (z. B. Bicalutamid, Flutamid) <sup>d</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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> <p>c: Die optionale Gabe von NSAA zur ADT wurde seitens Astellas zusätzlich zur ZVT des G-BA ergänzt (eine detaillierte Begründung findet sich in Modul 3A).</p> <p>d: Eine detaillierte Herleitung der ZVT ist dem Modul 3B zu entnehmen.</p> <p>Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</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 (AWG) „Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC“ wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 11.11.2020 folgende ZVT festgelegt:

- *„die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen [M1-Stadium] und gutem Allgemeinzustand [nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index  $\geq$  70 %])*
- oder*
- *die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom)“*

Der G-BA präzisiert, dass nur für die Schnittmenge der Patienten mit „neu-diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC“ die ZVTen Docetaxel und Abirateron als „oder-Verknüpfung“ vorliegen. Weiterhin erläutert die Geschäftsstelle, dass unter einer konventionellen ADT die operative oder medikamentöse Kastration mittels GnRH-Agonisten oder -Antagonisten verstanden wird.

Aus Sicht von Astellas wurden bei der Festlegung der ZVT die nachfolgenden relevanten wissenschaftlichen Aspekte nicht ausreichend berücksichtigt.

Patienten mit mHSPC kann, unabhängig von einer zusätzlichen Therapie, eine ADT als Monotherapie oder als Kombination mit einem NSAA, die auch als maximale Androgenblockade (MAB) bezeichnet wird, angeboten werden. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur MAB haben sich seit dem Nutzenbewertungsverfahren zu Abirateronacetat (Beschluss: 07.06.2018; Vorgangsnummer: 2017-12-15-D-337) in derselben Indikation („[...]die konventionelle Androgendeprivation, gegebenenfalls in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid oder Bicalutamid) [...]“) nicht geändert, sodass der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

optionale Charakter der MAB konsistent für das zugrundeliegende Verfahren gelten sollte. Die MAB wird sowohl in der deutschen S3-Leitlinie als auch in internationalen Leitlinien als Option genannt.

Astellas zieht für das **AWG A** „*die konventionelle ADT, mit oder ohne einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid), in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen [M1-Stadium] und gutem Allgemeinzustand [nach ECOG / WHO 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index  $\geq$  70 %])*“ als ZVT für die Nutzenbewertung heran.

Basierend auf der Evidenzlage zu Docetaxel sowie der Bedeutung des Merkmals Tumorlast ist die Einführung eines zusätzlichen AWG B erforderlich. Dieses entspricht bezüglich der Patientenpopulation einer Teilmenge von AWG A, unterscheidet sich jedoch durch die von Astellas gewählte ZVT. Beim mHSPC hängt das Gesamtüberleben (OS) maßgeblich von der Tumorlast (Definition, siehe Abschnitt 1.6) der Patienten ab, welche damit ein Schlüsselkriterium zur Selektion angemessener Therapien darstellt. So soll auch gemäß der aktuellen S3-Leitlinie eine Einteilung nach Tumorlast erfolgen. Für mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast existiert keine eindeutige Evidenz, die eine Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Docetaxel zur ADT hinsichtlich des OS belegt. Neben dem hier fehlenden Wirksamkeitsnachweis von Docetaxel muss bei der Gabe auch das erhöhte Auftreten von Nebenwirkungen im Vergleich zur ADT beachtet werden. Dies spiegelt sich auch in den nach der Tumorlast differenzierten Empfehlungen aktueller Leitlinien wider, in welchen die Empfehlung für Docetaxel bei Patienten mit niedriger Tumorlast deutlich abgeschwächt ist (z. B. S3-Leitlinie, SEOM, CUA / CUOG) bzw. Docetaxel für diese Patientengruppe nicht empfohlen wird (NCCN / ASCO). Dementsprechend ist eine Ergänzung der festgelegten ZVT um die ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast als gerechtfertigt anzusehen.

Im **AWG B** wird der Zusatznutzen bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast gegenüber der ZVT „*die konventionelle ADT ggf. in Kombination mit einem NSAA (z. B. Bicalutamid, Flutamid)*“ dargelegt.

### 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)*

#### Einführende Erläuterung

Nachfolgend werden die Ergebnisse von Enzalutamid zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in Bezug auf das AWG A und AWG B dargestellt. Die Tabelle 1-7 gibt eine Übersicht über die im jeweiligen AWG relevanten Patientenpopulationen sowie die zugehörige ZVT.

Tabelle 1-7: Relevante Patientenpopulation(en) und ZVT je Anwendungsgebiet

Anwendungsgebiet	Patientenpopulation	ZVT
AWG A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mHSPC-Patienten (Gesamtpopulation)</li> <li>• mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast</li> </ul>	Docetaxel + ADT + ggf. NSAA + ggf. Prednison oder Prednisolon
AWG B	mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast	ADT + ggf. NSAA (MAB)

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; AWG: Anwendungsgebiet; MAB: Maximale Androgenblockade; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen.

**AWG A – mHSPC-Patienten (ZVT: Docetaxel)**

Datengrundlage für die Ableitung des Zusatznutzens bilden die Ergebnisse aus der direkt vergleichenden Studie ENZAMET sowie aus einem durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher, einschließlich der pivotalen zulassungsbegründenden Studie ARCHES. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung von direkter und indirekter Evidenz (siehe Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: Verfügbare Evidenz im direkten und indirekten Vergleich

Vergleich	Endpunktkategorie			
	Mortalität	Morbidität	Lebensqualität	Sicherheit
Direkte Evidenz	OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rPFS</li> <li>• cPFS</li> <li>• symptomatisches PFS</li> <li>• PSA</li> <li>• Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie</li> <li>• Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</li> <li>• EORTC QLQ-C30/PR25</li> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul>	EORTC QLQ-C30/PR25	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• UE BI</li> <li>• UE SOC/PT</li> <li>• UE CTCAE &lt; 3</li> <li>• UE CTCAE ≥ 3</li> <li>• SUE</li> <li>• Abbruch aufgrund von UE</li> </ul>
Indirekte Evidenz	OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SSE</li> <li>• Zeit bis zur Kastrationsresistenz</li> <li>• EORTC QLQ-C30/PR25</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30/PR25</li> <li>• FACT-P</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• UE SOC/PT</li> <li>• UE CTCAE ≥ 3</li> <li>• SUE</li> </ul>

Abkürzungen: cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-C30/PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 Items bzw. Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 Items); EQ-5D VAS: *European Quality of Life Visual Analogue Scale*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; PFS: Progressionsfreies Überleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen; OS: Gesamtüberleben; PT: *Preferred Term*; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; SOC: Systemorganklasse; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UE BI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten

Dem direkten Vergleich liegt die multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie ENZAMET mit 1.125 eingeschlossenen Patienten zugrunde. Für die vorliegende Fragestellung wurde die Studienpopulation auf 309 Patienten ohne begleitende Docetaxel-Behandlung im Enzalutamid + ADT-Behandlungsarm sowie 171 Patienten mit begleitender Docetaxel-Behandlung ab Randomisierung im Docetaxel + NSAA + ADT-Behandlungsarm (modifizierte *Intention-to-Treat* [mITT]-Population) eingeschränkt.

In den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher konnten zwei Studien als Evidenzgrundlage für die Intervention Enzalutamid (ARCHES, ENZAMET) und zwei Studien

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zur ZVT Docetaxel (STAMPEDE [M1]<sup>1</sup>, CHAARTED) mit dem Brückenkomparator der ADT bzw. MAB eingeschlossen werden. Lagen Ergebnisse je Endpunkt zu mehreren Studien vor, gingen die gepoolten Ergebnisse der Studien in den indirekten Vergleich ein.

Auf Basis der Ergebnisse aus direkter und indirekter Evidenz lässt sich in der Indikation mHSPC ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Enzalutamid im Vergleich zur konventionellen ADT bzw. MAB in Kombination mit Docetaxel, mit oder ohne Predniso(lo)n, ableiten (siehe Tabelle 1-9 und Tabelle 1-10). Diese Einstufung basiert maßgeblich auf den statistisch signifikanten Vorteilen zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich der klinisch relevanten Vermeidung von schweren (direkt: IRR = 0,33 (95 %-KI [0,23; 0,46]),  $p < 0,0001$  bzw. indirekt: HR = 0,36 (95 %-KI [0,26; 0,52]),  $p < 0,0001$ ) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (direkt: HR = 0,32 (95 %-KI [0,20; 0,52]),  $p < 0,0001$  bzw. indirekt: HR = 0,10 (95 %-KI [0,06; 0,17]),  $p < 0,0001$ ). Diese inkludieren u. a. schwerwiegende Chemotherapie-bedingte Nebenwirkungen, die mit starken Belastungen der Patienten und potenziellen Langzeitfolgen assoziiert sind. Die Vorteile unter Enzalutamid hinsichtlich der SUE sind auch bei einer längeren Beobachtungsdauer über die Docetaxel-Behandlung hinaus nachweisbar. So zeigt sich im direkten Vergleich der statistisch signifikante Vorteil von Enzalutamid gegenüber Docetaxel sowohl in der Primäranalyse der SUE unter Berücksichtigung der Behandlungsdauer von sechs Zyklen Docetaxel im Kontrollarm, als auch im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse, die eine über die Docetaxel-Behandlung hinausgehende Beobachtung einschließt (HR = 0,64 (95 %-KI [0,45; 0,91]),  $p = 0,0118$ ).

Belegt wird der Zusatznutzen auch durch die statistisch signifikanten Vorteile im Bereich der Morbidität, unter anderem die 43 %-ige Reduktion des Risikos für eine symptomatische Krankheitsprogression („Symptomatisches progressionsfreies Überleben“) zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts. Weiterhin zeigt sich eine erhebliche Senkung des Risikos (um 56 %) für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz sowie eine um 64 % geringere Wahrscheinlichkeit für den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie.

Darüber hinaus zeigt sich zudem für die Subgruppe der mHSPC-Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Enzalutamid im Vergleich zur ZVT Docetaxel (siehe Tabelle 1-9), der sich insbesondere durch den statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich des OS ergibt. Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts unter Enzalutamid + ADT um 70 % (direkter Vergleich – Studie ENZAMET) bzw. 56 % (adjustierter indirekter Vergleich – Studien ENZAMET, STAMPEDE [M1], CHAARTED) reduziert. Diese gleichgerichteten deutlichen Vorteile aus direkter und indirekter Evidenz erhöhen insgesamt die Aussagesicherheit. Die Daten zum Gesamtüberleben in der Studie ARCHES besitzen zum vorliegenden Datenschnitt als sekundärer Endpunkt noch keine Aussagekraft, da zur gegenwärtigen finalen Analyse des rPFS noch zu wenige OS-Ereignisse aufgetreten sind, um den Effekt beurteilen zu können. Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden jedoch

---

<sup>1</sup> Für die Nutzenbewertung wurden ausschließlich die metastasierten Patienten [M1] des Studienarmes A und C der Studie STAMPEDE berücksichtigt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

belastbare Daten zum OS aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Tabelle 1-9: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT bzw. MAB: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität (direkte und indirekte Evidenz)

Endpunkt	Direkte Evidenz Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + MAB  HR [95 %-KI] p-Wert	Indirekte Evidenz Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT  HR [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtüberleben<sup>a</sup> (OS; Subgruppe mit niedriger Tumorlast)</b>			
OS	0,30 [0,12; 0,71] p = 0,0041	0,44 [0,23; 0,84] <sup>c</sup> p = 0,0132	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>Morbidität</b>			
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>b</sup></b>			
rPFS	0,46 [0,29; 0,71] p = 0,0005	Endpunkt nicht auswertbar	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
cPFS	0,38 [0,27; 0,54] p < 0,0001	Endpunkt nicht auswertbar	
<b>Symptomatisches progressionsfreies Überleben<sup>b</sup></b>			
Symptomatisches PFS	0,57 [0,36; 0,90] p = 0,0151	Endpunkt nicht auswertbar	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
<b>PSA-Wert<sup>b</sup></b>			
PSA PFS	0,40 [0,29; 0,56] p < 0,0001	Endpunkt nicht auswertbar	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml	1,56 [1,19; 2,06] p = 0,0013	Endpunkt nicht auswertbar	
<b>Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie<sup>b</sup></b>			
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	0,36 [0,25; 0,52] p < 0,0001	Endpunkt nicht auswertbar	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>Zeit bis zur Kastrationsresistenz<sup>c</sup></b>			
Zeit bis zur Kastrationsresistenz	Endpunkt nicht auswertbar	0,44 [0,33; 0,60] <sup>d</sup> p < 0,0001	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Direkte Evidenz Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + MAB  HR [95 %-KI] p-Wert	Indirekte Evidenz Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT  HR [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
a: Endpunktkategorie: Überlebensdauer b: Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) c: Das Ergebnis zum OS (Subgruppe mit niedriger Tumorlast) basiert auf den Studien ENZAMET vs. CHAARTED/STAMPEDE [M1] im indirekten Vergleich d: Das Ergebnis zu Zeit bis zur Kastrationsresistenz basiert auf den Studien ARCHES vs. CHAARTED im indirekten Vergleich Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben.			

Tabelle 1-10: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT bzw. MAB: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zur Sicherheit (direkte und indirekte Evidenz)

Endpunkt SOC PT	Direkte Evidenz Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + MAB  IRR/HR [95 %-KI] p-Wert	Indirekte Evidenz Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT  HR [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
<b>Sicherheit</b>			
<b>Schwere (CTCAE ≥ 3) unerwünschte Ereignisse einschließlich SOC und PT<sup>a</sup></b>			
Gesamtrate	IRR = 0,33 [0,23; 0,46] p < 0,0001	HR = 0,36 [0,26; 0,52] p < 0,0001 <sup>b</sup>	Hinweis auf einen Zusatznutzen Risiko ≥ 5 % Ausmaß: erheblich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	IRR = 0,15 [0,07; 0,30] p < 0,0001	HR = 0,08 [0,02; 0,35] p = 0,0009 <sup>b</sup>	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	IRR = 0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001	HR = 0,03 [0,01; 0,11] p < 0,0001 <sup>b</sup>	
Febrile Neutropenie	IRR = 0,00 [0,00; 0,02] p < 0,0001	Endpunkt nicht auswertbar	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	IRR = 0,10 [0,04; 0,25] p < 0,0001	HR = 0,20 [0,05; 0,89] p = 0,0345 <sup>b</sup>	
Untersuchungen	IRR = 0,04 [0,01; 0,12] p < 0,0001	HR = 1,27 [0,35; 4,60] p = 0,7306 <sup>b</sup>	
Neutrophilenzahl erniedrigt	IRR = 0,01 [0,00; 0,05] p < 0,0001	Endpunkt nicht auswertbar	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	IRR = 0,25 [0,08; 0,76] p = 0,0149	HR = 0,31 [0,04; 2,43] p = 0,2704 <sup>b</sup>	
Herzerkrankungen	Schwellenwert nicht erreicht	HR = 0,16 [0,05; 0,59] p = 0,0058 <sup>b</sup>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt SOC PT	Direkte Evidenz Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + MAB IRR/HR [95 %-KI] p-Wert	Indirekte Evidenz Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT HR [95 %-KI] p-Wert	Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einschließlich SOC und PT<sup>a</sup></b>			
Gesamtrate	HR = 0,32 [0,20; 0,52] p < 0,0001	HR = 0,10 [0,06; 0,17] p < 0,0001 <sup>c</sup>	Hinweis auf einen Zusatznutzen Risiko ≥ 5 % Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR = 0,02 [0,00; 0,15] p < 0,0001	HR = 0,04 [0,01; 0,22] p = 0,0002 <sup>c</sup>	
Febrile Neutropenie	HR = 0,00 [0,00; n. e.] p < 0,0001	Endpunkt nicht auswertbar	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR = 0,19 [0,06; 0,58] p = 0,0018	HR = 0,03 [0,00; 0,21] p = 0,0004 <sup>c</sup>	
Herzerkrankungen	Schwellenwert nicht erreicht	HR = 0,11 [0,04; 0,31] p < 0,0001 <sup>c</sup>	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	Schwellenwert nicht erreicht	HR = 0,05 [0,01; 0,47] p = 0,0091 <sup>c</sup>	
<p>a: Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)</p> <p>b: Der indirekte Vergleich basiert auf den Studien ARCHES vs. STAMPEDE (M1)</p> <p>c: Der indirekte Vergleich basiert auf den Studien ARCHES/ENZAMET vs. STAMPEDE (M1)</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; IRR: <i>Incidence Rate Ratio</i>; PT: <i>Preferred Terms</i>; SOC: <i>Systemorganklasse (System Organ Class)</i></p>			

**AWG B – mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast (ZVT: ADT bzw. MAB)**

Im vorliegenden AWG B wird der Zusatznutzen bei Patienten mit einer niedrigen Tumorlast gegenüber der ZVT konventionelle ADT bzw. MAB beurteilt.

Datengrundlage für die Ableitung des Zusatznutzens bildet die direktvergleichende Evidenz aus den Studien ARCHES und ENZAMET.

Die Studie ARCHES ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.150 Patienten. Für die vorliegende Fragestellung wurde die Studienpopulation auf die mHSPC-Patienten mit bestätigter Metastasierung zu Studienbeginn sowie niedriger Tumorlast eingeschränkt (194 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 175 Patienten im Vergleichsarm; mITT-Population).

Bei der Studie ENZAMET handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, *Open-Label* Phase-III-Studie, welche insgesamt 1.125 mHSPC-Patienten einschloss. Von diesen waren 195 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm sowie 195 Patienten im NSAA + ADT-Behandlungsarm (als mITT-Population bezeichnet), die eine niedrige Tumorlast aufwiesen und keine optionale begleitende Behandlung mit Docetaxel erhalten haben, von Relevanz für die vorliegende Fragestellung.

Auf Grundlage der Ergebnisse lässt sich für mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Enzalutamid im Vergleich zur konventionellen ADT bzw. MAB ableiten (siehe Tabelle 1-11). Diese Einstufung basiert auf dem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich des OS in der Studie ENZAMET, in welcher die Wahrscheinlichkeit zu versterben im Enzalutamid + ADT-Arm um 64 % reduziert war. Die Daten zum OS in der Studie ARCHES besitzen zum vorliegenden Datenschnitt als sekundärer Endpunkt noch keine Aussagekraft, da zur gegenwärtigen finalen Analyse des rPFS noch zu wenige OS-Ereignisse aufgetreten sind, um den Effekt beurteilen zu können. Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum OS aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Die gemeinsame Beurteilung der Studien ARCHES und ENZAMET ist hingegen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit möglich. So ergibt sich zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts eine erhebliche Reduktion des Risikos (um 84 %) für das Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses unter Enzalutamid + ADT. Bekräftigt wird der Zusatznutzen durch die Verringerung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer symptomatischen Krankheitsprogression um 73 % bzw. um 83 % für das Auftreten einer Kastrationsresistenz.

Die erheblichen Vorteile hinsichtlich des OS sowie der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung unter Enzalutamid + ADT wurden bei vergleichbarer Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit, insbesondere hinsichtlich schwerer UE und SUE, erzielt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Enzalutamid + ADT vs. ADT bzw. MAB: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität

Endpunkt	Studie ARCHES HR/RR [95 %-KI], p-Wert	Studie ENZAMET HR [95 %-KI], p- Wert	Meta-Analyse HR [95 %-KI], p- Wert, I <sup>2</sup>	Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
<b>Mortalität</b>				
<b>Gesamtüberleben<sup>b</sup></b>				
OS	Daten noch nicht aussagekräftig	<b>HR: 0,36 [0,19; 0,66]</b> p = <b>0,0006</b>	–	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>Morbidität</b>				
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>c</sup></b>				
rPFS	HR: 0,25 [0,13; 0,46] p < 0,0001	HR: 0,28 [0,16; 0,47] p < 0,0001	<b>HR: 0,26 [0,18; 0,40]</b> p < <b>0,0001</b> I <sup>2</sup> : <b>0 %</b>	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
cPFS	<b>HR: 0,75 [0,58; 0,96]</b> p = <b>0,0233</b>	<b>HR: 0,27 [0,17; 0,41]</b> p < <b>0,0001</b>	Operationalisierung nicht hinreichend vergleichbar	
Symptomatisches PFS	nicht erhoben	HR: 0,27 [0,15; 0,49] p < 0,0001	nicht durchführbar	
<b>Symptomatisches skelettales Ereignis<sup>c</sup></b>				
SSE	HR: 0,16 [0,03; 0,71] p = 0,0057	nicht erhoben	nicht durchführbar	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Bestrahlung des Knochens	HR: 0,10 [0,01; 0,77] p = 0,0062	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Chirurgische Eingriffe am Knochen	HR: 0,00 [0,00; n. e.] p = 0,2822	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Klinisch offensichtliche pathologische Knochenfraktur	HR: 0,30 [0,03; 2,88] p = 0,2682	nicht erhoben	nicht durchführbar	
Rückenmark- kompression	nicht berechenbar	nicht erhoben	nicht durchführbar	
<b>PSA-Wert<sup>c</sup></b>				
Zeit bis zur PSA- Progression	HR: 0,08 [0,03; 0,21] p < 0,0001	HR: 0,27 [0,18; 0,41] p < 0,0001	<b>HR: 0,22 [0,15; 0,32]</b> p < <b>0,0001</b> I <sup>2</sup> : <b>80 %</b>	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml	HR: 4,47 [3,16; 6,32] p < 0,0001	HR: 1,59 [1,23; 2,05] p = 0,0004	<b>HR: 2,29 [1,86; 2,81]</b> p < <b>0,0001</b> I <sup>2</sup> : <b>95 %</b>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie ARCHES HR/RR [95 %-KI], p-Wert	Studie ENZAMET HR [95 %-KI], p- Wert	Meta-Analyse HR [95 %-KI], p- Wert, I <sup>2</sup>	Zusatznutzen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß
<b>Zeit bis zur Kastrationsresistenz<sup>c</sup></b>				
Zeit bis zur Kastrations- resistenz	HR: 0,17 [0,09; 0,31] p < 0,0001	nicht erhoben	nicht durchführbar	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie<sup>c</sup></b>				
Primäranalyse	HR: 0,41 [0,19; 0,87] p = 0,0164	HR: 0,24 [0,15; 0,38] p < 0,0001	<b>HR: 0,28 [0,18; 0,41]</b> <b>p &lt; 0,0001</b> <b>I<sup>2</sup>: 29 %</b>	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Sensitivitäts- analyse (inkl. Todesfälle)	HR: 0,48 [0,25; 0,92] p = 0,0243	HR: 0,31 [0,20; 0,47] p < 0,0001	<b>HR: 0,35 [0,24; 0,50]</b> <b>p &lt; 0,0001</b> <b>I<sup>2</sup>: 20 %</b>	
<b>Zeit bis zum Beginn einer neuen zytotoxischen Chemotherapie<sup>c</sup></b>				
Primäranalyse	HR: 0,41 [0,14; 1,19] p = 0,0900	HR: 0,23 [0,10; 0,50] p < 0,0001	<b>HR: 0,28 [0,15; 0,53]</b> <b>p &lt; 0,0001</b> <b>I<sup>2</sup>: 0 %</b>	Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Sensitivitäts- analyse (inkl. Todesfälle)	HR: 0,59 [0,26; 1,31] p = 0,1908	HR: 0,35 [0,21; 0,59] p < 0,0001	<b>HR: 0,41 [0,27; 0,63]</b> <b>p &lt; 0,0001</b> <b>I<sup>2</sup>: 10 %</b>	
<b>Gesamtansprechrates<sup>c</sup></b>				
Gesamt- ansprechrates	RR: 1,35 [1,06; 1,72] p = 0,0128	nicht erhoben	nicht durchführbar	Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering <sup>a</sup>
<p>Die Ableitung des Zusatznutzens basierte primär auf Basis der Meta-Analyse, sofern diese berechenbar und eine statistische Zusammenfassung methodisch sinnvoll war. Effektschätzer, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, sind durch Fettdruck hervorgehoben.</p> <p>a: Die Ableitung des Zusatznutzens wurden anhand des Kehrwertes des Konfidenzintervalls hergeleitet.</p> <p>b: Endpunktkategorie: Überlebensdauer</p> <p>c: Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)</p> <p>Abkürzungen: cPFS: Klinisches progressionsfreies Überleben; HR: <i>Hazard Ratio</i>; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: Radiographisches progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC – ZVT Docetaxel (Gesamtpopulation)	ja
	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast – ZVT Docetaxel	ja
B	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast – ZVT ADT bzw. MAB	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; MAB: Maximale Androgenblockade; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.		

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)

### **AWG A – mHSPC-Patienten (ZVT: Docetaxel)**

#### **Mortalität: erheblicher Zusatznutzen für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast**

Innerhalb des direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid + ADT und einer Behandlung mit Docetaxel + NSAA + ADT ergab sich in der Studie ENZAMET zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts ein geringeres Auftreten an Todesfällen unter Enzalutamid + ADT (16,2 %) im Vergleich zum Kontrollarm (21,6 %). Der Unterschied im OS zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR = 0,93 (95 %-KI [0,58; 1,49]), p = 0,7541).

Auch im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs, unter Berücksichtigung der Studien ARCHES, ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED, ergab sich im Gesamtüberleben ein numerischer Vorteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zur ZVT Docetaxel (HR = 0,77 (95 %-KI [0,57; 1,04]), p = 0,0935), welcher nicht von statistischer Signifikanz war. Auf Basis der Studien ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben (HR = 0,64 (95 %-KI [0,43; 0,93]), p = 0,0207). Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum OS aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Auf Basis des signifikanten Interaktions-p-Wertes (p = 0,0157) in der durchgeführten Subgruppenanalyse im direkten Vergleich sowie der damit verbundenen medizinischen Rationale ist der Behandlungseffekt in Bezug auf das OS hinsichtlich des Merkmals „Tumorlast“ zu differenzieren. Während sich in der Subgruppe der Patienten mit einer hohen Tumorlast kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte, ergab sich in der Subgruppe der Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + NSAA + ADT (HR = 0,30 (95 %-KI [0,12; 0,71]), p = 0,0041). Das Risiko zu versterben war zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts unter Enzalutamid + ADT um 70 % reduziert. In Übereinstimmung ergab sich auch im adjustierten indirekten Vergleich auf Basis der Studien ENZAMET, STAMPEDE (M1) und CHAARTED eine Reduktion der Sterbewahrscheinlichkeit um 56 % für diese Subgruppe (HR = 0,44 (95 %-KI [0,23; 0,84]), p = 0,0132).

Die Daten zum sekundären Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ARCHES besitzen zum vorliegenden Datenschnitt vom 14.10.2018 noch keine Aussagekraft, da zur gegenwärtigen finalen Analyse des rPFS bisher nur 12 Todesfälle (7 Patienten bzw. 3,6 % unter Enzalutamid + ADT vs. 5 Patienten bzw. 2,9 % unter Placebo + ADT) in der Population mit niedriger Tumorlast aufgetreten sind. Zu der gleichen Einschätzung gelangt auch die EMA im Rahmen des *Scientific Advice*: „[...] *The number of death events at this point in the trial will be low and is not expected to be adequate to demonstrate a statistically significant survival benefit. [...]*“.

Folglich ergibt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Mortalität für die mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

### **Morbidität: erheblicher Zusatznutzen**

In der Nutzenkategorie Morbidität können zum Datenschnitt vom 14.10.2018 (ARCHES) bzw. Datenschnitt vom 28.02.2019 (ENZAMET) folgende positive Effekte zugunsten von Enzalutamid festgestellt werden:

- Direkte Evidenz:
  - Senkung des Risikos für eine radiographische Progression um 54 %;
  - Senkung des Risikos für eine klinische Progression um 62 %;
  - Senkung des Risikos für eine symptomatische Progression um 43 %;
  - Senkung des Risikos für eine PSA-Progression um 60 %;
  - Verbesserung des Erreichens einer nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml um 36 %;
  - eine um 64 % reduzierte Wahrscheinlichkeit eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen.
- Indirekte Evidenz:
  - Senkung des Risikos für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz um 56 %.

Unter Berücksichtigung der besseren Tumorkontrolle unter Enzalutamid lässt sich in der Endpunktkategorie Morbidität für alle mHSPC-Patienten ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: kein Zusatznutzen**

Innerhalb der Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich nur vereinzelte signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, welche nicht konsistent in beiden Auswertungen (Ereigniszeitanalyse bzw. MMRM-Modell) bzw. von keiner klinischen Relevanz waren.

### **Sicherheit: erheblicher Zusatznutzen**

Insgesamt weisen die Auswertungen zur Sicherheit im direkten und adjustierten indirekten Vergleich nahezu ausschließlich gleichgerichtete positive Effekte zugunsten von Enzalutamid + ADT über alle erfassten Ereignisse hinweg auf. Ausnahmen stellen nur vereinzelte SOC/PT dar. Dies unterstreicht zum einen das etablierte Sicherheitsprofil von Enzalutamid und hebt zum anderen die statistisch signifikante und klinisch relevante

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Überlegenheit von Enzalutamid gegenüber Docetaxel in der Nutzendimension Sicherheit hervor.

Enzalutamid erweist sich unter anderem vorteilhaft in Bezug auf Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z. B. Anämie, febrile Neutropenie), Erkrankungen des Nervensystems (u. a. periphere und periphere sensorische Neuropathie), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit) sowie auch Erkrankungen der Haut und des Unterzellhautgewebes (z. B. Alopezie). Diese sind teils zusätzlich von schwerer und schwerwiegender Ausprägung.

Insbesondere ergibt sich die klinisch relevante Überlegenheit von Enzalutamid durch die Verminderung der besonders relevanten schweren (CTCAE  $\geq 3$ ) UE und SUE, welche sich im direkten und im adjustierten indirekten Vergleich gleichermaßen feststellen ließen. Es zeigen sich nicht nur deutliche, positive Effekte durch Enzalutamid für die Gesamtanzahl an schweren UE und SUE, sondern diese spiegeln sich ebenfalls auf Ebene der SOC und PT wider. Während sich die Vorteile unter Enzalutamid hinsichtlich der schweren UE auf die Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC), Untersuchungen (SOC) inkl. Neutrophilenzahl erniedrigt (PT), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) und Neutropenie (PT) beziehen, können die Vorteile hinsichtlich Infektionen und parasitärer Erkrankungen (SOC), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) inkl. der febrilen Neutropenie (PT) und Herzerkrankungen (SOC) in Bezug auf die schweren UE und SUE beobachtet werden. Weiterhin ist das Auftreten von schwerwiegenden allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) unter Enzalutamid relevant reduziert.

Der Vorteil von Enzalutamid in Bezug auf die SUE ist auch bei einer längeren Beobachtungsdauer über die Docetaxel-Behandlung hinaus nachweisbar. So zeigt sich der statistisch signifikante Vorteil gegenüber Docetaxel auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einschließlich der NSAA + ADT-Behandlung nach Beendigung der Docetaxel-Behandlung.

Insgesamt ist daher die sowohl in direkter als auch in indirekter Evidenz gezeigte deutliche Vermeidung von schweren UE und schwerwiegenden Chemotherapie-bedingten Nebenwirkungen sowie die nachgewiesenen Langzeitvorteile für die Patienten im vorliegenden palliativen Krankheitsstadium als **erheblicher therapierelevanter Nutzen** anzusehen.

**Zusammenschau:**

Die Zusammenschau des statistisch signifikant positiven Effektes bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast im Bereich der Mortalität sowie der statistisch signifikant positiven Effekte bei allen mHSPC-Patienten im Bereich der Morbidität und Sicherheit, welche durch die direkte und indirekte Evidenz gestützt werden, ergibt sowohl für alle mHSPC-Patienten als auch für mHSPC-Patienten mit einer niedrigen Tumorlast ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Enzalutamid + ADT im Vergleich zur konventionellen ADT bzw. MAB in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Predniso(lo)n.

**AWG B – mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast (ZVT: ADT bzw. MAB)****Mortalität: erheblicher Zusatznutzen**

Mit der Studie ENZAMET liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Bei einer medianen Beobachtungsdauer von 34,4 Monaten (Enzalutamid + ADT) bzw. 32,5 Monaten (NSAA + ADT) ergab sich in der Studie ENZAMET ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil unter Enzalutamid + ADT gegenüber einer NSAA + ADT-Behandlung (HR = 0,36 (95 %-KI [0,19; 0,66]),  $p = 0,0006$ ). Die Ereignisrate betrug unter Enzalutamid + ADT 7,7 % und unter NSAA + ADT 18,5 %. Das Risiko zu versterben war zum vorliegenden Datenschnitt vom 28.02.2019 für die Patienten mit niedriger Tumorlast unter Enzalutamid + ADT um 64 % reduziert.

Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts vom 14.10.2018 in der Studie ARCHES konnte nach Eintritt von bisher nur 12 Todesfällen (7 Patienten bzw. 3,6 % unter Enzalutamid + ADT vs. 5 Patienten bzw. 2,9 % unter Placebo + ADT) in der Population mit niedriger Tumorlast kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nachgewiesen werden (HR = 1,34 (95 %-KI [0,42; 4,25]),  $p = 0,6210$ ; mediane Beobachtungsdauer: 14,4 Monate [Enzalutamid + ADT] vs. 15,1 Monate [Placebo + ADT]). Durch die Definition des OS als sekundären Studienendpunkt waren zum Zeitpunkt der finalen rPFS-Analyse erst 24,6 % der notwendigen Ereignisse der finalen OS-Analyse (bezogen auf die gesamte Studienpopulation) aufgetreten, wodurch der Endpunkt zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keine Aussagekraft besitzt. Zu der gleichen Einschätzung gelangte auch die EMA im Rahmen des *Scientific Advice*: „[...] *The number of death events at this point in the trial will be low and is not expected to be adequate to demonstrate a statistically significant survival benefit. [...]*“. Aus der noch laufenden Studie ARCHES werden belastbare Daten zum OS aus einem weiteren präspezifizierten Datenschnitt erwartet, der nach 342 eingetretenen Todesfällen durchgeführt wird.

Angesichts der nicht kurativen Therapiesituation sowie des Bedarfs an wirksamen Behandlungsoptionen, welcher sich insbesondere in der bislang nicht eindeutig nachgewiesenen Wirksamkeit von Docetaxel bei mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast ausdrückt, weist der Überlebensvorteil unter Enzalutamid + ADT im zugrundeliegenden Patientenkollektiv eine sehr hohe Relevanz auf.

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

### **Morbidität: erheblicher Zusatznutzen**

In der Nutzenkategorie Morbidität können zum Datenschnitt vom 14.10.2018 (ARCHES) bzw. Datenschnitt vom 28.02.2019 (ENZAMET) folgende positive Effekte zugunsten von Enzalutamid festgestellt werden:

- Senkung des Risikos für eine radiographische Progression um 74 %;
- Senkung des Risikos für eine klinische Progression um 25 % (ARCHES) bzw. 73 % (ENZAMET);
- Senkung des Risikos für eine symptomatische Progression um 73 %;
- Senkung des Risikos für ein symptomatisches skelettales Ereignis um 84 %;
- Senkung des Risikos für eine PSA-Progression um 78 %;
- Verbesserung des Erreichens einer nicht Nachweisbarkeit des PSA-Wertes < 0,2 ng/ml um 56 %;
- Senkung des Risikos für die Entwicklung einer Kastrationsresistenz um 83 %;
- eine um 72 % reduzierte Wahrscheinlichkeit eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen;
- eine um 72 % reduzierte Wahrscheinlichkeit eine neue zytotoxische Chemotherapie zu beginnen;
- Erhöhung des Gesamtansprechens um 21 %.

Demnach lässt sich für Enzalutamid in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** ableiten.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität: kein Zusatznutzen**

Innerhalb der Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich nur vereinzelte signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, welche nicht konsistent in beiden Auswertungen (Ereigniszeitanalyse bzw. MMRM-Modell) bzw. von keiner klinischen Relevanz waren.

**Sicherheit: kein geringerer bzw. höherer Schaden**

In den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE sowie den Abbrüchen aufgrund von UE konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Es zeigten sich lediglich vereinzelte Unterschiede bei den allgemeinen UE nach SOC und PT sowie den UE von besonderem Interesse. Diese waren überwiegend von nicht schwerer Ausprägung. Insgesamt weisen die Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit daher auf ein vergleichbares Sicherheitsprofil der untersuchten Behandlungsoptionen hin. Somit ergibt sich insgesamt **kein geringerer bzw. höherer Schaden** unter Enzalutamid + ADT in der Endpunktkategorie Sicherheit.

**Zusammenschau:**

Die Zusammenschau der statistisch signifikant positiven Effekte im Bereich der Mortalität und Morbidität bei vergleichbarer Lebensqualität und Sicherheit ergibt einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Enzalutamid + ADT im Vergleich zur konventionellen ADT bzw. MAB.

**Gesamtfazit**

Im vorliegenden Indikationsgebiet besteht die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung der mHSPC-Patienten und der Behandlungsstrategie anhand des Merkmals Tumorlast. Dies wird auch in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen, wonach bei mHSPC-Patienten eine Einteilung nach Tumorlast erfolgen soll. Für die Darlegung der AWG A und B ist entscheidend, dass gegenwärtig keine klare Evidenz vorliegt, die bei Patienten mit niedriger Tumorlast einen Vorteil im OS von Docetaxel gegenüber der ADT aufzeigt. Demgegenüber muss das deutlich erhöhte Auftreten von Nebenwirkungen unter Docetaxel im Vergleich zur ADT Beachtung finden, worin sich auch das AWG B sowie der Zusatznutzennachweis von Enzalutamid gegenüber einer ADT bzw. MAB bei Patienten mit niedriger Tumorlast im vorliegenden Dossier begründet.

Der erhebliche Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der ZVT Docetaxel ergibt sich, neben Morbiditätsvorteilen wie beispielweise dem symptomatischen progressionsfreien Überleben, insbesondere auch durch die Vermeidung schwerer und schwerwiegender Nebenwirkungen, welche anhand einer robusten Evidenzlage (direkter und indirekter Vergleich) belegt werden kann. Zudem wird dieser Vorteil in der Langzeitbetrachtung bestätigt.

Der erhebliche Zusatznutzen von Enzalutamid bei Patienten mit niedriger Tumorlast zeigt sich weiterhin unabhängig von der betrachteten ZVT (Docetaxel [AWG A] oder einer ADT bzw. MAB [AWG B]) in einer statistisch signifikanten Verlängerung des OS sowie Vorteilen im Bereich der Morbidität. Die Überlegenheit von Enzalutamid gegenüber Docetaxel basiert bei

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit niedriger Tumorlast damit sowohl auf Wirksamkeits- als auch auf Sicherheitsvorteilen.

Insgesamt ist daher der vorliegende Zusatznutzen von Enzalutamid auf Basis der umfangreichen und in sich konsistenten Evidenz als bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für die Patienten im Indikationsgebiet einzustufen.

## 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 Zielpopulationen des **AWG A** und **AWG B** umfassen erwachsene Männer mit mHSPC. Alle Patienten im Indikationsgebiet zeichnen sich dadurch aus, dass sie bislang noch auf eine ADT ansprechen und Fernmetastasen aufweisen. Die Metastasierung kann bei Diagnose oder auch nach vorheriger lokaler Therapie (rezidierte Patienten) festgestellt werden. Am häufigsten treten Metastasen bei Prostatakarzinom-Patienten in den Knochen auf, gefolgt von viszeralen und nicht-viszeralen Metastasen.

Mit Vorliegen einer Metastasierung leiden mHSPC-Patienten typischerweise unter Knochenschmerzen, Fatigue, Harnkomplikationen, skelettalen Ereignissen sowie Rückenmarkskompressionen. Psychische Folgen können zudem aus der Diagnose und dem späteren Krankheitsverlauf herrühren. Weiterhin können in Abhängigkeit von der Behandlung weitere Nebenwirkungen, wie eine sexuelle Dysfunktion und gastrointestinale Erkrankungen auftreten.

Das Patientenkollektiv der mHSPC-Patienten umfasst sowohl Patienten mit hoher als auch mit niedriger Tumorlast. Eine hohe Tumorlast ist definiert als das Vorliegen von viszeralen Metastasen, oder, sofern viszerale Metastasen nicht vorhanden sind, als das Vorliegen von vier oder mehr Knochenmetastasen, von denen sich mindestens eine in einer knöchernen Struktur jenseits der Wirbelsäule und des Beckenknochens befindet. Eine niedrige Tumorlast ist im Umkehrschluss als die Abwesenheit einer hohen Tumorlast definiert. Die Tumorlast stellt, unter Berücksichtigung anderer Faktoren (wie z. B. dem Zeitpunkt der Diagnose, dem *Performance-Status* oder vorhandener Komorbiditäten), einen zuverlässigen Prognosefaktor bezüglich der Überlebensdauer dar. Der Stellenwert der Tumorlast im Indikationsgebiet wird zudem durch die Berücksichtigung bei der Therapieempfehlung innerhalb der aktuellen S3-Leitlinie sowie internationaler Leitlinien deutlich. So soll gemäß der S3-Leitlinie bei mHSPC-Patienten eine Einteilung nach Tumorlast erfolgen. Die Empfehlungen hinsichtlich des Einsatzes von Docetaxel sind entsprechend differenziert. Dabei ist die Empfehlung bei Patienten mit niedriger Tumorlast auf Basis der Evidenzlage deutlich abgeschwächt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ungeachtet der Differenzierung der Patienten mit mHSPC handelt es sich um ein nicht-kuratives Krankheitsstadium, in welchem palliative Therapieziele im Vordergrund stehen. Zu den primären Therapiezielen gehört insbesondere die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Beibehaltung der Lebensqualität sowie die Vermeidung von Nebenwirkungen. Neuen wirksamen und verträglichen Therapieoptionen kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

Das **AWG A (ZVT: Docetaxel)** umfasst alle mHSPC-Patienten, unabhängig von der Tumorlast sowie dem Zeitpunkt der Diagnose der Metastasierung.

Das **AWG B (ZVT: ADT bzw. MAB)** beinhaltet erwachsene Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast, unabhängig vom Zeitpunkt der Diagnose der Metastasierung.

*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)*

In der palliativen Therapiesituation des mHSPC bestehen die Ziele der Behandlung in der Hinauszögerung der Krankheitsprogression sowie der Verlängerung des Überlebens bei Kontrolle der Symptomatik und Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Gegenwärtig stehen nur wenige Behandlungsmöglichkeiten mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil sowie Zulassungsstatus zur Verfügung.

In Bezug auf Docetaxel im **AWG A** kommt dem Nutzen/Risiko-Verhältnis der Chemotherapie auf individueller Patientenebene eine hohe Bedeutung zu. Unter Docetaxel treten oftmals bedeutende Nebenwirkungen (gastrointestinal, Alopezie) auf, welche sehr belastend für die betroffenen Patienten sind. Hinzu kommen irreversible myelosuppressive Eigenschaften sowie periphere sensorische Neuropathien. Die Therapieentscheidung für eine zytotoxische Chemotherapie mit den einhergehenden teils schweren Nebenwirkungen sollte deshalb bei mHSPC-Patienten, welche sich bis dato oftmals durch Symptomfreiheit auszeichnen und lediglich eine Behandlung mit einer ADT erhalten, anhand der Tumorlast abgewägt werden.

So deutet die gegenwärtige Studienlage darauf hin, dass lediglich die mHSPC-Patienten mit hoher Tumorlast von einer begleitenden Docetaxel-Therapie zur ADT profitieren. Bei Patienten mit niedriger Tumorlast liegt keine eindeutige Evidenz für einen Überlebensvorteil vor. Auch medizinische Fachexperten sehen den fehlenden Wirksamkeitsnachweis von Docetaxel in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen bei Patienten mit niedriger Tumorlast sehr kritisch. Die ADT bzw. MAB besitzt daher im gegenwärtigen Versorgungsalltag aufgrund der Limitationen und Evidenzlage zu Docetaxel weiterhin einen hohen Stellenwert, worin auch das **AWG B** begründet liegt.

Im **AWG B** zeigt sich, dass viele mHSPC-Patienten unter alleiniger Behandlung mit einer ADT im Verlauf der Erkrankung einen Progress erleiden. Insgesamt lässt sich daraus ableiten, dass auch hier der therapeutische Bedarf nicht gedeckt ist. Innovative Therapiekonzepte mit positivem Einfluss auf das OS und die Krankheitsprogression, die gleichzeitig verträglich sind und unterschiedlichen Patientenpräferenzen in der Versorgungspraxis Rechnung tragen können, sind von besonderem Interesse.

Mit Enzalutamid steht für Patienten mit mHSPC eine weitere Therapieoption, unabhängig von der Ausprägung der Erkrankung, zur Verfügung. Besonders hervorzuheben ist der signifikant positive Einfluss auf das OS bei Patienten mit niedriger Tumorlast. Enzalutamid weist durch seine Eratzulassung in Europa am 21.06.2013 ein bekanntes Sicherheitsprofil auf.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC (Gesamtpopulation) – ZVT Docetaxel	2.590–3.640
	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast – ZVT Docetaxel	1.102–1.853
B	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast – ZVT ADT bzw. MAB	1.102–1.853

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; MAB: Maximale Androgenblockade; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC – ZVT Docetaxel	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC (Gesamtpopulation)	erheblich	2.590–3.640
	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast – ZVT Docetaxel	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	erheblich	1.102–1.853
B	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast – ZVT ADT bzw. MAB	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	erheblich	1.102–1.853
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; MAB: Maximale Androgenblockade; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

*Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV 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 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC (Gesamtpopulation) <sup>b</sup>	45.872,02 € – 46.742,76 €
	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast <sup>b</sup>	45.872,02 € – 46.742,76 €
B	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast <sup>c</sup>	45.872,02 € – 46.742,76 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: ZVT: Docetaxel  
c: ZVT: ADT bzw. MAB

Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; MAB: Maximale Androgenblockade; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

*Geben Sie in Tabelle 1-16 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)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: 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 <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC (Gesamt-population)	Konventionelle ADT ± NSAA in Kombination mit Docetaxel ± Predniso(lo)n	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC	9.090,52 € – 10.632,95 €
	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Konventionelle ADT ± NSAA in Kombination mit Docetaxel ± Predniso(lo)n	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	9.090,52 € – 10.632,95 €
	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC (nur für Patienten mit neu-diagnostiziertem Hochrisiko mHSPC)	Konventionelle ADT ± NSAA in Kombination mit Abirateron + Predniso(lo)n	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC (nur für Patienten mit neu-diagnostiziertem Hochrisiko mHSPC)	47.175,07 € – 48.680,91 €
B	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	Konventionelle ADT ± NSAA	Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC und niedriger Tumorlast	1.283,62 € – 2.782,16 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            Abkürzungen: ADT: Androgendeprivationstherapie; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; NSAA: Nichtsteroidales Antiandrogen</p>				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

Für Patienten mit toxischen Wirkungen vom Schweregrad  $\geq 3$ , 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  $\geq 45$  %), Bradykardie oder unkontrolliertem Bluthochdruck, Möglichkeit der Verlängerung des QT-Intervalls durch ADT, Anwendung zusammen mit zytotoxischer Chemotherapie ist nicht erwiesen, Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz, und

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem oder schwere kutane Nebenwirkungen).

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.