

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Enzalutamid (XtandiTM)

Astellas Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 18.12.2014

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 5 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 13 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 19 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 23 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 26 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 6 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 15 |
| Tabelle 1-9: Enzalutamid vs. Vergleichstherapie: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 17 |
| Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |
| 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 für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 23 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) | 23 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 24 |
| Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 25 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BPI-SF | <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> |
| CTCAE | <i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i> |
| DNA | <i>Deoxyribonucleic acid</i> |
| EAU | <i>European Association of Urology</i> |
| EMA | <i>European Medicines Agency</i> |
| EQ-5D | <i>European Quality of Life Five-Domain Scale</i> |
| FACT-P | <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate</i> |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HR | <i>Hazard Ratio</i> |
| KI | Konfidenzintervall |
| KIs | Schwellenwert für die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls |
| LHRH | Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon |
| LVEF | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion |
| mCRPC | Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| NYHA | <i>New York Heart Association</i> |
| PFS | Progressionsfreies Überleben |
| rPFS | Radiographisch progressionsfreies Überleben |
| RR | Relatives Risiko |
| SMD | <i>Standardized Mean Difference</i> |
| VAS | <i>Visual Analogue Scale</i> |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

| | |
|------------------|--|
| Name: | Dr. Reinhard Tuschl |
| Position: | Head of Market Access |
| Adresse: | Georg-Brauchle-Ring 64-66 80992 München |
| Telefon: | Tel: +49 (0) 89 4544 01 |
| Fax: | +49 (0) 89 4544 5493 |
| E-Mail: | reinhard.tuschl@astellas.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Beim Prostatakarzinom wird durch die klassische Androgendeprivationstherapie (ADT) entweder durch die Entfernung der Hoden oder durch die Gabe von LHRH-Agonisten oder -Antagonisten die Testosteronproduktion unterdrückt. Auch mittels Antiandrogenen, welche den Androgenrezeptor blockieren, kann die Wirkung von Testosteron unterbunden werden. Im Verlauf kommt es jedoch trotz eines Testosteronlevels unter Kastrationsniveau zu einem Fortschreiten des Tumorwachstums, das Prostatakarzinom wird kastrationsresistent. In diesem Stadium kommen im Allgemeinen verschiedene hormonelle und zytotoxische Therapien in Frage.

Die zugelassenen Chemotherapeutika aus der Klasse der Taxane (Docetaxel und Cabazitaxel), der Alphastrahler Radium-223, das Zytostatikum Estramustin sowie das Antitumorantibiotikum Mitoxantron wirken zytotoxisch bzw. zytostatisch und hemmen die Zellteilung und das Tumorwachstum.

Sipuleucel-T wird der autologen zellulären Immuntherapie zugeordnet. Durch *ex vivo*-Kultivierung von patienteneigenen weißen Blutkörperchen mit einem Fusionsprotein entstehen antigenpräsentierende Zellen, welche Prostataphosphatase-spezifische T-Zellen aktivieren, die wiederum Tumorzellen angreifen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Enzalutamid zeigt einen anderen Wirkmechanismus. Als Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalweges greift es an drei Stellen an: Es blockiert den Androgenrezeptor, hemmt die Translokation des Rezeptorkomplexes in den Zellkern und reduziert im Zellkern die Bindung des Rezeptorkomplexes an die DNA sowie die Rekrutierung von für die Transkription notwendigen Co-Aktivatoren.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. | Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Für das Anwendungsgebiet „Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist“ wurden vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

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

oder gegebenenfalls

- *die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)*

oder

- *Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.*

Die Geschäftsstelle des G-BA erläuterte, dass die genannten zweckmäßigen Vergleichstherapien als gleichwertig anzusehen seien und der pharmazeutische Unternehmer daraus frei wählen könne. Astellas stimmte der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu und wählt im vorliegenden Dossier „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation“ als zweckmäßige Vergleichstherapie, da hierfür eine direkt vergleichende randomisiert, kontrollierte Studie vorliegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für erwachsene Männer mit mCRPC mit einem asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, wird mit hoher Ergebnissicherheit ein **erheblicher Zusatznutzen** im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation belegt.

In der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppel-verblindeten Phase-III-Studie mit 1.717 Patienten konnte für Enzalutamid-Patienten ein erheblicher Überlebensvorteil gegenüber den Patienten in der Vergleichsgruppe erzielt werden (Gesamtüberleben: HR = 0,71 (95 %-KI [0,60; 0,84], $p < 0,0001$).

Weitere für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse zeigten sich in den folgenden Endpunkten:

- Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS) HR = 0,19 (95 %-KI [0,15; 0,23], $p < 0,0001$)
- Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation HR = 0,72 (95 %-KI [0,61; 0,84], $p < 0,0001$)
- Veränderung der mittleren Schmerzintensität (*mean pain intensity*) in Woche 13 SMD = -0,34 (95 %-KI [-0,44; -0,23], $p < 0,0001$)
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt) HR = 0,56 (95 %-KI [0,47; 0,67], $p < 0,0001$)
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund) HR = 0,57 (95 %-KI [0,49; 0,67], $p < 0,0001$)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie HR = 0,35 (95 %-KI [0,30; 0,40], $p < 0,0001$)
- Unerwünschte Ereignisse standardisiert auf 100 Patientenjahre, unter Einbeziehung der Behandlungsdauer, *Rate Ratio* = 0,49 (95 %-KI [0,46; 0,53], $p < 0,0001$)
- Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 standardisiert auf 100 Patientenjahre, unter Einbeziehung der Behandlungsdauer, *Rate Ratio* = 0,55 (95 %-KI [0,46; 0,65], $p < 0,0001$)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse standardisiert auf 100 Patientenjahre, unter Einbeziehung der Behandlungsdauer, *Rate Ratio* = 0,57 (95 %-KI [0,46; 0,70], $p < 0,0001$)
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse standardisiert auf 100 Patientenjahre, unter Einbeziehung der Behandlungsdauer, *Rate Ratio* = 0,31 (95 %-KI [0,23; 0,43], $p < 0,0001$)
- Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse HR = 0,56 (95 %-KI [0,34; 0,92], $p = 0,02$)

Für die Veränderung der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl“ ergab sich in Woche 13 (SMD = 0,28 (95 %-KI [0,18; 0,39]), $p < 0,0001$) und Woche 25 (SMD = 0,22 (95 %-KI [0,10; 0,35]), $p = 0,0006$) gegenüber Studienbeginn ein signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Diese Ergebnisse wurden durch die Daten nach EQ-5D VAS gestützt (13. Woche: SMD = 0,23 (95 %-KI [0,13; 0,34], $p < 0,0001$; 25. Woche: SMD = 0,15 (95 %-KI [0,02; 0,28], $p = 0,02$).

Die weiteren statistischen Analysen ergaben keine inhaltlich bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand *post hoc* definierter Subgruppenanalysen näher untersucht. Es ergaben sich dabei keine relevanten Veränderungen im Vergleich zur Studienpopulationsebene.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

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

Die Therapie mit Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum Abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, zeigte in der Zulassungsstudie PREVAIL einen **erheblichen Zusatznutzen**.

Das Verzerrungspotential der PREVAIL-Studie, in die 1.717 Patienten eingingen, wurde mit „niedrig“ bewertet; sie weist damit eine hohe Ergebnissicherheit auf. Aufgrund der Größe der Studie, ihres randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Designs, der vorliegenden internen wie externen Validität sowie der klinischen Relevanz, statistischen Signifikanz, Datenqualität und Konsistenz der Ergebnisse entsprach die Studie den Anforderungen der *European Medicines Agency* (EMA) an eine pivotale Studie, was die EMA durch die Erteilung der Zulassung bestätigte. Es wird davon ausgegangen, dass die PREVAIL-Studie zur Ableitung eines **Belegs** für einen Zusatznutzen ausreichend ist.

Der erhebliche Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der Vergleichstherapie zeigt sich sowohl in einer Verlängerung des Überlebens und des radiographisch progressionsfreien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Überlebens, als auch in einer Verzögerung des Auftretens von Schmerzen (gemessen als Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie), einer Verzögerung eines Einsatzes einer zytotoxischen Chemotherapie sowie einer verlängerten Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation.

Das Sicherheitsprofil ergab vergleichbare und in mehreren Endpunkten bessere Ergebnisse für Enzalutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P und EQ-5D unterstützen durch ihre statistische Signifikanz die Ergebnisse der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte.

Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene, mit Ausnahme der Lebensqualität in Woche 25, war niedrig. Subgruppen-Analysen ergaben keine wesentlichen Abweichungen von den Ergebnissen auf Ebene der Studienpopulation, so dass sie aufgrund ihrer methodischen Schwäche (u. a. geringe Fallzahl, *post hoc* - Definition) nicht zu einer Veränderung der Gesamtbeurteilung des Zusatznutzens führten.

Die Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit ergibt einen **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** für Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation auf der Ebene der Zulassungspopulation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Enzalutamid vs. Vergleichstherapie: Darstellung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

| | Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|--|
| Zielgröße | Effektschätzer[95 %-KI] p-Wert | |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben | HR 0,71 [0,60; 0,84] < 0,0001 | Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 0,85 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| Morbidität | | |
| Radiographisch progressionsfreies Überleben | HR 0,19 [0,15; 0,23] < 0,0001 | Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation | HR 0,72 [0,61; 0,84] < 0,0001 | Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich |
| Mittlere Schmerzintensität (<i>mean pain intensity score</i>) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 13 | SMD -0,34 [-0,44; -0,23] < 0,0001 | Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: 0,2 KIs < -0,20 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering |
| Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt) | HR 0,56 [0,47; 0,67] < 0,0001 | Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund) | HR 0,57 [0,49; 0,67] < 0,0001 | Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie | HR 0,35 [0,30; 0,40] < 0,0001 | Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--|--|
| Zielgröße | Effektschätzer[95 %-KI] p-Wert | |
| Sicherheit | | |
| Unerwünschte Ereignisse | <i>Rate Ratio</i> 0,49 [0,46; 0,53] < 0,0001 | Endpunktkategorie: Nebenwirkungen KIs < 0,80 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich |
| Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad \geq 3 | <i>Rate Ratio</i> 0,55 [0,46; 0,65] < 0,0001 | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse | <i>Rate Ratio</i> 0,57 [0,46; 0,70] < 0,0001 | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse | <i>Rate Ratio</i> 0,31 [0,23; 0,43] < 0,0001 | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse | HR 0,56 [0,34; 0,92] p = 0,02 | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering |
| HR: <i>Hazard Ratio</i> KI: Konfidenzintervall KIs: obere Grenze Konfidenzintervall SMD: <i>Standardized Mean Difference</i> CTCAE: <i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i> | | |

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 asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf des mCRPC nach Versagen einer ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Das Prostatakarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Vorsteherdrüse des Mannes. Es stellt die häufigste Krebserkrankung bei Männern dar und ist die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern.

Ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom kann über einige Jahre unbemerkt bestehen. Nach Diagnosestellung erfolgt in der Regel eine Therapie mit Hormonanaloga, die eine chemische Kastration bewirken. Allerdings kommt es bei vielen Patienten nach 20–30 Monaten trotz adäquater Therapie zu einer erneuten Progression, dem kastrationsresistenten Prostatakarzinom.

Die Kastrationsresistenz wird dabei durch das Fortschreiten der Erkrankung trotz eines Testosteronspiegels < 50 ng/dl definiert. Das Fortschreiten kann dabei laut Leitlinien der *European Association of Urology* (EAU) durch Anstiege des Serum-PSA und/oder durch die radiographische Progression markiert sein.

Bei den Patienten liegt somit eine Metastasierung vor. Die Erkrankung schränkt den Patienten jedoch noch nicht ein, unter anderem da der Patient keine bis nur sehr geringe Schmerzen verspürt.

Aufgrund dessen steht bei diesen Patienten oft noch keine Chemotherapie im Vordergrund und deren Einsatz sollte weiter hinausgezögert werden.

Es handelt sich um eine palliative Therapiesituation, bei der laut der Leitlinien der DGU das Ziel ist, die Überlebenszeit zu verlängern, die Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu verbessern bzw. zu erhalten und Komplikationen zu vermeiden.

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)

Für das Stadium des mCRPC nach Versagen einer ADT, bei dem eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, geben Leitlinien übereinstimmend eine Empfehlung für ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT, eine Hormontherapie, z.B. mit Abirateronacetat, oder Sipuleucel-T zur Behandlung des mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf. Auch kann bereits in einem frühen Krankheitsstadium eine Chemotherapie mit Docetaxel erfolgen.

Für die beiden neueren Wirkstoffe Abirateronacetat und Sipuleucel-T liegen keine Daten für Patienten mit viszerale Metastasen vor. Abirateronacetat erfordert eine Komedikation mit Kortikosteroiden, welche in der Folge zusätzlich Nebenwirkungen hervorrufen können.

Mit der Verabreichung von Sipuleucel-T ist ein hoher administrativer Aufwand verbunden (Leukapherese-Verfahren, Infusionen). Auch führt die Behandlung nicht zu einer Verlängerung des PFS sowie nicht zu einem relevanten biochemischen oder bildgebenden Ansprechen.

Unter Docetaxel ist mit starken Nebenwirkungen zu rechnen.

Die verfügbaren Therapien decken somit den therapeutischen Bedarf noch nicht vollständig und zufriedenstellend ab.

Enzalutamid wird unabhängig von den Mahlzeiten oral eingenommen und erfordert keine weiteren Komedikationen. In der Zulassungsstudie konnte eine signifikante Überlegenheit der Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter, auch bei Patienten mit viszerale Metastasen, gezeigt werden.

Enzalutamid bietet daher eine weitere Behandlungsoption, die es ermöglicht, das Fortschreiten der Erkrankung bei guter Lebensqualität so weit wie möglich hinauszuzögern, und die dabei das Gesamtüberleben verlängert.

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 mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. | 15.000 – 28.800 |
| 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)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. | 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. | erheblich | 15.000 – 28.800 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b,c} | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c} |
|------------------------|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. | 51.383,04 € - 51.824,97 € | 770.745.645 € - 1.492.559.222 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 b: Die Spannweite begründet sich durch die unterschiedlichen Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen sowie durch die Spanne bei den Patienten in der Zielpopulation.
 c: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wird auf die Nachkommastellen verzichtet.

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

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

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 770.745.645 € - 1.492.559.222 € |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{c,b} | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b,c} |
|---|---|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. | 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. | 51.383,04 € - 51.824,97 € | 770.745.645 € - 1.492.559.222 € |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Spannweite begründet sich durch die unterschiedlichen Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen sowie durch die Spanne bei den Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>c: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wird auf die Nachkommastellen verzichtet.</p> | | | | |

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

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

| |
|---|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
| 770.745.645 € - 1.492.559.222 € |

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b, c} | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^{b, c} |
|--|---|---|--|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. | Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen) | 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. | 1.469,95 € | 22.049.250 € |
| | | | | - | - |
| | | | | 1.911,88 € | 55.062.144 € |
| Alternative zweckmäßige Vergleichstherapien | | | | | |
| A | siehe oben | Die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen) | siehe oben | 1.933,10 € | 28.996.478 € |
| | | | | - | - |
| | | | | 2.583,08 € | 74.392.661 € |
| A | siehe oben | Abirateronacetat + Prednisolon + Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen) | siehe oben | 51.413,23 € | 771.198.428 € |
| | | | | - | - |
| | | | | 51.855,16 € | 1.493.428.565 € |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Spannweite begründet sich durch die unterschiedlichen Kostenhöhen der jeweils möglichen Begleitmedikationen sowie durch die Spanne bei den Patienten in der Zielpopulation.</p> <p>c: Berechnungen wurden mit mind. 4 Nachkommastellen durchgeführt, die Ergebnisse werden mit 2 Nachkommastellen angezeigt. Bei den Jahrestherapiekosten GKV insgesamt wird auf die Nachkommastellen verzichtet.</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)

Enzalutamid wird oral, als Ganzes mit Wasser, zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen.

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Kapseln) 1x täglich. Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Enzalutamid enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit seltener hereditärer Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Beim Auftreten toxischer Wirkungen vom Schweregrad ≥ 3 oder intolerabler Nebenwirkungen, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf Schweregrad ≤ 2 zurückgegangen sind.

Bei älteren Personen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

Vorsicht ist geboten bei mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B). Enzalutamid wird nicht für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz.

Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate), mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der letzten 3 Monate), mit Herzinsuffizienz NYHA-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stadium III oder IV (außer bei LVEF \geq 45 %), mit Bradykardie oder unkontrolliertem Bluthochdruck wurden aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen.

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

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen. Gleichzeitig angewendete Arzneimittel gilt es vor Behandlungsbeginn zu berücksichtigen. Enzalutamid verstärkt die Synthese verschiedener Enzyme und Transporter; daher sind Interaktionen mit vielen gängigen Arzneimitteln, die Substrate von Enzymen oder Transportern sind, zu erwarten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei gleichzeitiger Anwendung einer zytotoxischen Chemotherapie ist nicht erwiesen. Ein vermehrtes Auftreten von durch Docetaxel induzierter Neutropenie kann nicht ausgeschlossen werden.

Ein möglicher Einfluss auf Enzalutamid ist für CYP2C8-Inhibitoren und –Induktoren und CYP3A4-Inhibitoren und –Induktoren bekannt.

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

Die Gefahr einer Leberschädigung nach Paracetamolgabe ist bei gleichzeitiger Enzyminduktor-Behandlung, vermutlich höher.

Die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen ist möglicherweise eingeschränkt, da von psychischen und neurologischen Effekten, einschließlich Krampfanfall, berichtet wurde. Patienten mit entsprechender Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren sollten auf das Risiko beim Fahren oder Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.