

IQWiG-Berichte – Nr. 204

# **Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid)**

## **Addendum**

Auftrag: A14-06  
Version: 1.0  
Stand: 30.01.2014

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

23.01.2014

**Interne Auftragsnummer:**

A14-06

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Am Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Volker Vervölgyi
- Thomas Kaiser
- Christoph Schürmann

**Schlagwörter:** Enzalutamid, Prostatatumoren, Nutzenbewertung

**Keywords:** Enzalutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Bewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.2 Verzerrungspotenzial</b> .....	<b>2</b>
<b>2.3 Ergebnisse</b> .....	<b>3</b>
<b>2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>5</b>
2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	6
2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	9
2.4.2.1 Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung .....	10
2.4.2.2 Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) .....	11
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung .....	12
<b>3 Literatur</b> .....	<b>14</b>
<b>Anhang A – Ergänzende Tabellen zu Nebenwirkungen</b> .....	<b>15</b>
<b>Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)</b> .....	<b>16</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC .....	3
Tabelle 2: Häufigste ( $\geq 10\%$ in mindestens einem Behandlungsarm) begleitende Schmerzmittelbehandlungen in der Studie AFFIRM in den ersten 13 Wochen nach Behandlungsbeginn .....	4
Tabelle 3: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC .....	5
Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + BSC vs. BSC .....	7
Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab .....	10
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Alter ergab .....	12
Tabelle 7: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.....	13
Tabelle 8: Häufigste ( $\geq 1\%$ Patienten mit $\geq 1$ Ereignis in mindestens 1 Behandlungsarm) SUE – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC .....	15

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten SUE) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC .....	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten schweren UE [CTCAE-Grad $\geq 3$ ]) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC .....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BSC	best supportive care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KI <sub>o</sub>	obere Grenze des Konfidenzintervalls
PT	preferred term (bevorzugter Ausdruck)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.01.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-33 (Nutzenbewertung von Enzalutamid [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Enzalutamid wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 19.12.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt [2], die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3]. Dabei handelt es sich um Daten zur Studie AFFIRM zum Vergleich Enzalutamid + Best supportive care (BSC) versus BSC. Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten und wurde in der Dossierbewertung A13-33 als relevant eingeschlossen. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen waren die im Dossier vorgelegten Daten jedoch entweder nicht verwertbar oder nur qualitativ interpretierbar. Mit der Stellungnahme hat der pU neue Auswertungen nachgereicht, die aus seiner Sicht eine Bewertung der Nebenwirkungen ermöglichen. Darüber hinaus war bei der Bewertung auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen unklar, ob die Schmerzmittelgabe in der Studie AFFIRM in den ersten 13 Wochen patientenindividuell optimiert war im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Mit der Stellungnahme hat der pU ergänzende Daten zur Schmerzmitteltherapie in den ersten 13 Wochen der Studie AFFIRM nachgereicht, die aus Sicht des pU belegen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser im Stellungnahmeverfahren für die Studie AFFIRM nachgereichten Auswertungen beauftragt.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die zusätzlichen Auswertungen für die Studie AFFIRM auftragsgemäß bewertet. Anschließend werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid unter Berücksichtigung der nachgereichten Auswertungen beschrieben.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2 Bewertung

### 2.1 Auswahl der Analysen für die Nutzenbewertung

In seiner Stellungnahme [2] legt der pU zum einen weitere Auswertungen zur Schmerzmittelgabe in der Studie AFFIRM vor. Diese werden im vorliegenden Addendum im Hinblick auf die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC in der Studie AFFIRM bewertet.

Zum anderen legt der pU in seiner Stellungnahme, wie in der Bewertung A13-33 vorgeschlagen [1], Analysen zu unerwünschten Ereignissen (UE) auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis vor. Von diesen liegen lediglich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) relevante Daten vor.

Die für den Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE vorgelegten Auswertungen sind demgegenüber nicht relevant. Wie in der Dossierbewertung A13-33 beschrieben, lagen im Dossier des pU 2 verschiedene Operationalisierungen für diesen Endpunkt vor, jeweils auf Basis naiver Proportionen. Dies war zum einen eine Auswertung derjenigen Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis vom Prüfarzt als primärer Grund für den Abbruch der Behandlung bezeichnet wurde. Zum anderen handelte es sich um eine Auswertung derjenigen Patienten, die ein UE hatten, das zum Studienabbruch geführt hatte, unabhängig davon, ob dieses vom Prüfarzt als primärer Abbruchgrund bezeichnet wurde. Da nur mit der zweiten Operationalisierung tatsächlich alle Therapieabbrüche aufgrund eines UE erfasst wurden, wurde lediglich diese in die Dossierbewertung A13-33 eingeschlossen (siehe auch Dossierbewertung A13-33, Abschnitt 2.7.2.4.3 [1]). Mit der Stellungnahme hat der pU eine Auswertung auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE nachgereicht, diese beruht aber wiederum lediglich auf der ersten (nicht relevanten) Operationalisierung. Weder begründet der pU, warum diese Operationalisierung aus seiner Sicht geeignet ist, noch reicht er zusätzlich eine Auswertung der anderen Operationalisierung nach. Somit ist auch nicht zu bewerten, ob sich die Ergebnisse der beiden Auswertungen unterscheiden. Die vom pU nachgereichten Auswertungen zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE werden im vorliegenden Addendum nicht berücksichtigt. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die Gesamtaussage zum Zusatznutzen dadurch nicht beeinflusst wird.

### 2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 1 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene (zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-33 [1]) sowie das Verzerrungspotenzial der vom pU nachgereichten Ergebnisse zu den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ).

Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte	
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )
AFFIRM	niedrig	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>
a: hohes Verzerrungspotenzial aufgrund möglicher informativer Zensierung und hohem Anteil zensierter Beobachtungen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Das Verzerrungspotenzial ist auf Studienebene niedrig. Für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurden vom pU Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) nachgereicht. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Die Studienbehandlung wurde fortgeführt, bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung, zum Auftreten von Sicherheitsbedenken oder Auftreten einer Progression der Erkrankung. Der Hauptgrund für einen Abbruch der Behandlung war die Krankheitsprogression. In der Studie AFFIRM haben im Enzalutamidarm 441 (55,1 %) Patienten und im Placeboarm 296 (74,2 %) Patienten die Behandlung wegen Krankheitsprogression abgebrochen. Patienten, die bis zum Abbruch der Behandlung ereignislos geblieben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung zensiert. Wegen des möglichen Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und Nebenwirkungen liegen wahrscheinlich informative Zensierungen vor, die wegen der im Enzalutamidarm seltener und später auftretenden Krankheitsprogression unterschiedlich häufig auftraten. Die Ergebnisse für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen werden daher insgesamt als potenziell hoch verzerrt bewertet. Da die Stärke und Richtung des Zusammenhangs zwischen Krankheitsprogression und Nebenwirkungen jedoch unklar sind, kann dabei keine Aussage über die Richtung der Verzerrung getroffen werden.

## 2.3 Ergebnisse

### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie AFFIRM

In der Dossierbewertung A13-33 wurden beschrieben, dass auf Basis der im Dossier vorgelegten Informationen unklar blieb, ob in der Studie AFFIRM die Behandlung BSC

ausreichend umgesetzt wurde. Die bezog sich im Wesentlichen auf die im Studienprotokoll beschriebenen Einschränkungen bei der Schmerztherapie in den ersten 13 Wochen nach Behandlungsbeginn. Somit war auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen unklar, ob die Studie AFFIRM die Fragestellung der Nutzenbewertung Enzalutamid + BSC vs. BSC hinreichend abbildet. Aufgrund dessen wurde die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen für die Studie insgesamt um eine Stufe reduziert, sodass auf Basis der Studie höchstens die Ableitung von Anhaltspunkten z. B. für einen Zusatznutzen möglich war.

Mit der Stellungnahme hat der pU Auswertungen zum begleitenden Schmerzmittelgebrauch der Patienten in den ersten 13 Wochen nach Behandlungsbeginn nachgereicht. Die in der Studie am häufigsten gegebenen Schmerzmittel sind in der folgenden Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Häufigste ( $\geq 10\%$  in mindestens einem Behandlungsarm) begleitende Schmerzmittelbehandlungen in der Studie AFFIRM in den ersten 13 Wochen nach Behandlungsbeginn

Studie Schmerzmittel	Enzalutamid + BSC	Placebo + BSC
	N = 800	N = 399
	Patienten mit begleitender Schmerzmittelgabe	Patienten mit begleitender Schmerzmittelgabe
	n (%)	n (%)
<b>AFFIRM</b>		
Schmerzmittel gesamt	603 (75,4)	318 (79,7)
Paracetamol	350 (43,8)	181 (45,4)
Oxycodonhydrochlorid	108 (13,5)	73 (18,3)
Morphinsulfat	91 (11,4)	56 (14,0)
Fentanyl	82 (10,3)	63 (15,8)
Oxycodon	55 (6,9)	45 (11,3)
Panadein co (Codeinphosphat, Paracetamol)	52 (6,5)	47 (11,8)
BSC: best supportive care		

Aus den in der Stellungnahme nachgereichten Daten ist zu erkennen, dass auch in den ersten 13 Wochen der Anteil der Patienten, die eine begleitende Schmerzmittelgabe hatten, im Placeboarm der Studie AFFIRM insgesamt höher war. Bezogen auf einzelne Schmerzmittel bezieht sich dies insbesondere auf stark wirksame Schmerzmittel gemäß Stufe 3 des Stufenschemas der Weltgesundheitsorganisation. Dies wird als ausreichendes Indiz dafür gewertet, dass auch in den ersten 13 Wochen eine individuelle Schmerztherapie im Sinne einer BSC erfolgte.

Insgesamt wird die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund der mit der Stellungnahme des pU nachgereichten Daten der Studie AFFIRM als hinreichend umgesetzt angesehen. Auf Basis der Ergebnisse der Studie AFFIRM ist demnach die Ableitung von Hinweisen z. B. auf einen Zusatznutzen möglich.

## Nebenwirkungen

Tabelle 3 fasst die Ergebnisse zum Vergleich Enzalutamid + BSC mit BSC für die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen zusammen. Die Kaplan-Meier-Kurven zu diesen Endpunkten finden sich in Anhang B.

Tabelle 3: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Enzalutamid + BSC		Placebo + BSC		Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC HR <sup>a</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
<b>AFFIRM</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	800	12,6 [10,5; 17,3]	399	4,2 [3,4; 5,1]	0,55 [0,46; 0,66]; p < 0,001 <sup>b</sup>
SUE	800	n. e. [17,3; n. e.]	399	7,8 [6,2; 11,1]	0,51 [0,42; 0,63]; p < 0,001 <sup>b</sup>
<p>a: Der pU benennt das Effektmaß für die nachgereichten Auswertungen im Text der Stellungnahme jeweils als relatives Risiko. In den mitgelieferten Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven ist dies aber als Hazard Ratio bezeichnet. Die Zahlen in Text und Abbildungen stimmen jeweils überein.</p> <p>b: p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

### *SUE, schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Sowohl hinsichtlich der SUE als auch der schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + BSC. Für beide Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, wobei die Richtung der möglichen Verzerrung unklar ist. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Für SUE und schwere UE wurden dabei die im Stellungnahmeverfahren vom pU nachgereichten und im vorliegenden Addendum bewerteten Ergebnisse herangezogen, für alle übrigen Endpunkte die in der Dossierbewertung A13-33 dargestellten Ergebnisse [1].

## 2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

#### **2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Die in Abschnitt 2.4 der Dossierbewertung A13-33 [1] und Abschnitt 2.3 des vorliegenden Addendums präsentierte Datenlage ergab für die Subgruppenmerkmale Alter ( $< 65$ ,  $\geq 65$  Jahre) und viszerale Metastasierung (ja vs. nein) bei Studienbeginn jeweils einen Hinweis auf Effektmodifikation, und zwar für die Endpunkte Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation bzw. Gesamtüberleben. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt. In der Gesamtschau wird dann geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Die folgende Tabelle 4 stellt eine Aktualisierung der Tabelle 14 der Bewertung A13-33 dar, die um die im vorliegenden Addendum berücksichtigten Ergebnisse ergänzt wurden.

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + BSC vs. BSC

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> Effektmodifikator Subgruppe	<b>Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC</b> <b>Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. MD<sup>a</sup></b> <b>Effektschätzer [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Median: 18,4 vs. 13,6 Monate HR: 0,63 [0,53; 0,75] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI <sub>0</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich <sup>d</sup>
viszerale Metastasierung ja	Median: 13,4 vs. 9,5 Monate HR: 0,78 [0,56; 1,09] p = 0,148 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
nein	Median: n. e. vs. 14,2 Monate HR: 0,57 [0,46; 0,70] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI <sub>0</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Morbidität</b>		
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation	Median: 16,7 vs. 13,3 Monate HR: 0,69 [0,57; 0,84] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich <sup>d</sup>
Alter (Jahre) < 65	Median: 14,4 vs. 8,6 Monate HR: 0,60 [0,44; 0,83] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,75 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65	Median: 18,7 vs. 15,0 Monate HR: 0,77 [0,60; 0,99] p = 0,04 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Zeit bis zur Schmerzprogression <sup>e</sup>	25 %-Quantil <sup>f</sup> : 11,0. vs. 4,6 Monate HR: 0,56 [0,41; 0,78] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <sup>g</sup> KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + BSC vs. BSC  
(Fortsetzung)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b> Effektmodifikator Subgruppe	<b>Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC</b> <b>Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil bzw. MD<sup>a</sup> / Effektschätzer [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Wahrscheinlichkeit<sup>b</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>c</sup></b>
<b>Morbidität, Fortsetzung</b>		
Änderung der Schmerzintensität <sup>h</sup>	MD: -0,99 [-1,29; -0,69] SMD: -0,48 [-0,62; -0,34] <sup>i</sup> Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <sup>i</sup> Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Lähmungen und lähmungs- bedingte Harninkontinenz	Keine verwertbaren Ergebnisse verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
FACT-P	Keine verwertbaren Ergebnisse verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D	Keine verwertbaren Ergebnisse verfügbar	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUE	Median: n. e. vs. 7,8 Monate HR: 0,51 [0,42; 0,63] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Therapieabbruch wegen UE	Qualitative Interpretation auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit UE <sup>k</sup>	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	Median: 12,6 vs. 4,2 Monate HR: 0,55 [0,46; 0,66] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>0</sub> < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Krampfanfälle	Keine verwertbaren Ergebnisse verfügbar	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + BSC vs. BSC  
(Fortsetzung)

<p>a: Mittelwertdifferenz Woche 13 minus Ausgangswert</p> <p>b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>d: Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sind trotz des Hinweises auf Effektmodifikation dargestellt, da sie bei der Ableitung des Zusatznutzens im Hinblick auf die Subgruppenmerkmale Alter und Vorliegen einer viszeralen Metastasierung relevant sind.</p> <p>e: Erhoben anhand der folgenden Frage aus dem FACT-P: „Ich habe Schmerzen“, die von den Patienten mittels einer 5-stufigen Skala von 0 bis 4 Punkten (0 = keine Schmerzen bis 4 = sehr große Schmerzen) beantwortet wurde.</p> <p>f: Das 25 %-Quantil ist der Zeitpunkt, zu dem 25 % der Patienten ein Ereignis haben (Kaplan-Meier-Schätzer). Die mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. das zugehörige KI konnten nicht geschätzt werden, da zum Auswertzeitpunkt im Enzalutamidarm weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten.</p> <p>g: Die Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen) wurde in Anlehnung an die Änderung der Schmerzintensität bestimmt. Diese Einschätzung deckt sich mit der Einschätzung des pU.</p> <p>h: Erhoben mit Frage 3 des BPI SF: Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11 stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglich vorstellbarer Schmerz).</p> <p>i: „standardized effect“ ohne Definition der Standardisierung</p> <p>j: Die Endpunktkategorie (nicht-schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen) wurde anhand der Mittelwerte der Schmerzwerte zu Woche 13 bestimmt. Diese Einschätzung deckt sich mit der Einschätzung des pU.</p> <p>k: Die naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen sind in Anhang A, Tabelle 22 der Bewertung A13-33 [1] dargestellt.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

Die Ergebnisse zeigen, dass für das Merkmal viszerale Metastasierung bei dem Endpunkt Gesamtüberleben eine relevante Effektmodifikation vorliegt. Gleiches gilt für das Merkmal Alter bei dem Endpunkt Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation. In beiden Fällen ergab sich bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen ein jeweils unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene. Sowohl für Patienten mit bzw. ohne viszerale Metastasierung als auch für die beiden Altersgruppen werden daher die Aussagen zum Zusatznutzen zunächst getrennt betrachtet.

#### 2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Im Folgenden wird die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen dargestellt. Diese erfolgt getrennt für die beiden relevanten Subgruppenmerkmale viszerale Metastasierung und Alter.



### 2.4.2.1 Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 5 dargestellt. Dabei werden die Subgruppeneffekte durch das Merkmal viszerale Metastasierung zunächst nicht berücksichtigt, indem nur diejenigen Effekte dargestellt werden, bei denen sich durch das Merkmal viszerale Metastasierung kein Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation ergab. Im Anschluss wird geprüft, ob sich durch die Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben abweichende Aussagen für Patienten mit oder ohne viszerale Metastasierung ergeben.

Tabelle 5: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende Folgekomplikationen: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation)	—
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)	
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Änderung der Schmerzintensität)	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere UE [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (SUE)	
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich positive Effekte unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit. Diese zeigten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ist das Ausmaß jeweils erheblich mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Insgesamt ergibt sich damit ohne Berücksichtigung der Ergebnisse, bei denen sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab, zunächst ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC.

Für Patienten mit viszeraler Metastasierung ergibt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dies führt nicht zu einer Änderung der Gesamtaussage (Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen). Für Patienten ohne viszerale Metastasierung ergibt sich zusätzlich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dadurch verändert sich für diese Patienten auch die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auf einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, mit viszeraler Metastasierung einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, ohne viszerale Metastasierung gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

#### **2.4.2.2 Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)**

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 6 dargestellt. Dabei werden die Subgruppeneffekte durch das Merkmal Alter zunächst nicht berücksichtigt, indem nur diejenigen Effekte dargestellt werden, bei denen sich durch das Merkmal Alter kein Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation ergab. Im Anschluss wird geprüft, ob sich durch die Berücksichtigung der Ergebnisse zur Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation abweichende Aussagen für die beiden Altersgruppen ergeben.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Alter ergab

Positive Effekte	Negative Effekte
Hinweis auf bzw. Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Überlebensdauer: Gesamt mortalität)	—
Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Zeit bis zur Schmerzprogression)	
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (nicht schwerwiegende / schwere Symptome: Änderung der Schmerzintensität)	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Schwere UE [CTCAE-Grad $\geq 3$ ])	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (SUE)	
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich positive Effekte unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit. Diese zeigten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Für die Ableitung der Gesamtaussage des Zusatznutzens ist der Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens maßgeblich. Insgesamt ergibt sich damit ohne Berücksichtigung der Ergebnisse, bei denen sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter ergab, zunächst ein Hinweis auf bzw. Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC.

Für Patienten < 65 Jahre ergibt sich zusätzlich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, für Patienten  $\geq 65$  Jahre ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen, jeweils für den Endpunkt Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation. Auf das Gesamtergebnis (Hinweis auf bzw. Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen) hat dies jeweils keine Auswirkung.

Insgesamt hat das Merkmal Alter keinen Einfluss auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

### 2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, ergibt sich in den beiden

Subgruppen der Patienten mit und ohne viszerale Metastasierung in der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ein Zusatznutzen wie in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet

<b>Patientengruppe</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
Patienten mit viszeraler Metastasierung	BSC <sup>a</sup>	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Patienten ohne viszerale Metastasierung	BSC <sup>a</sup>	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
a: Als „best supportive care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: best supportive care		

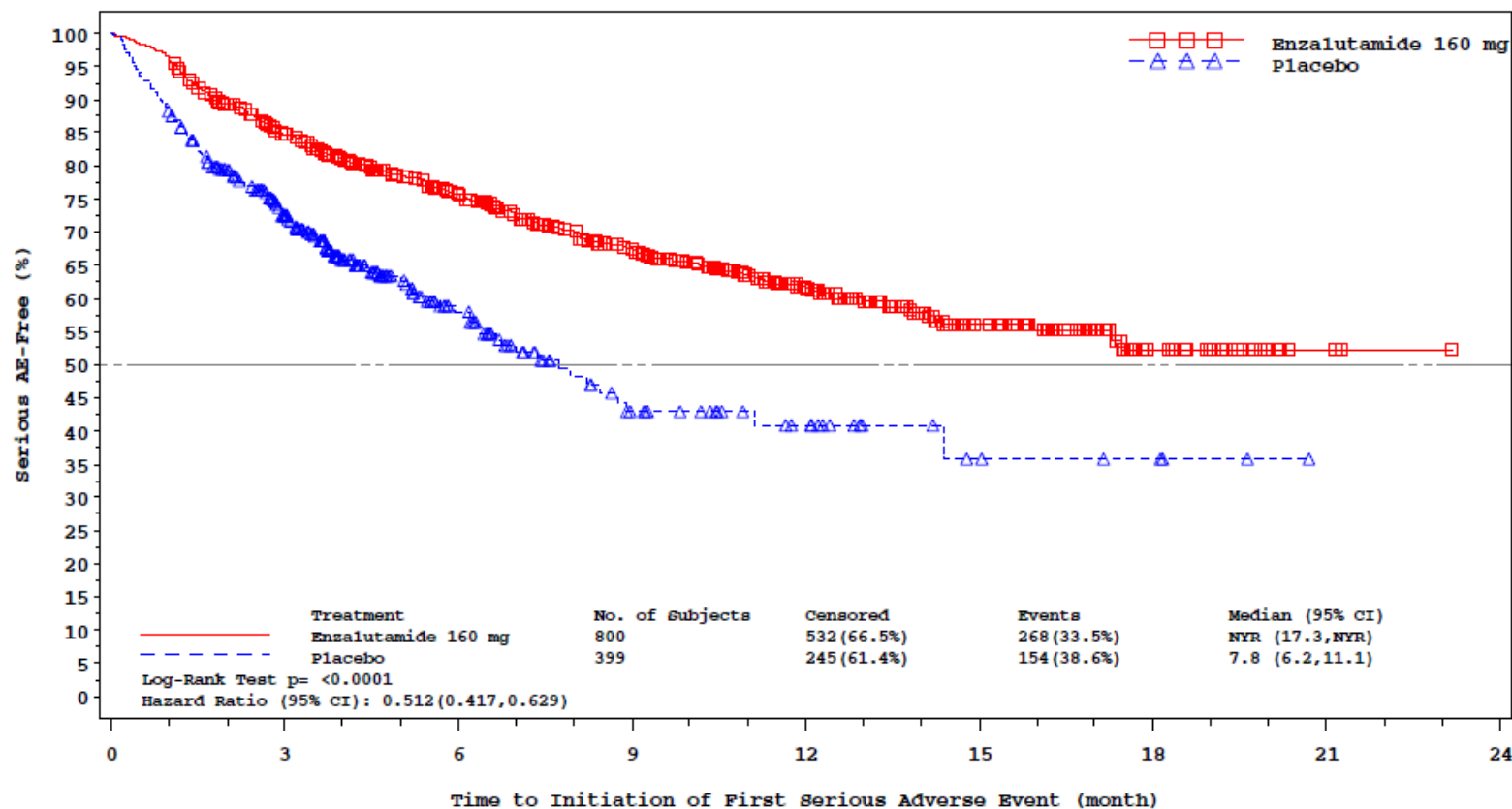
### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-33 [online]. 28.11.2013 [Zugriff: 03.12.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 198). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-33\\_Enzalutamid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
2. Astellas Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 198: Enzalutamid; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-33. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/76/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Astellas Pharma. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Enzalutamid: Dossier [online]. [Zugriff: 23.01.2014]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/76/#tab/dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).

**Anhang A – Ergänzende Tabellen zu Nebenwirkungen**Tabelle 8: Häufigste ( $\geq 1$  % Patienten mit  $\geq 1$  Ereignis in mindestens 1 Behandlungsarm)  
SUE – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

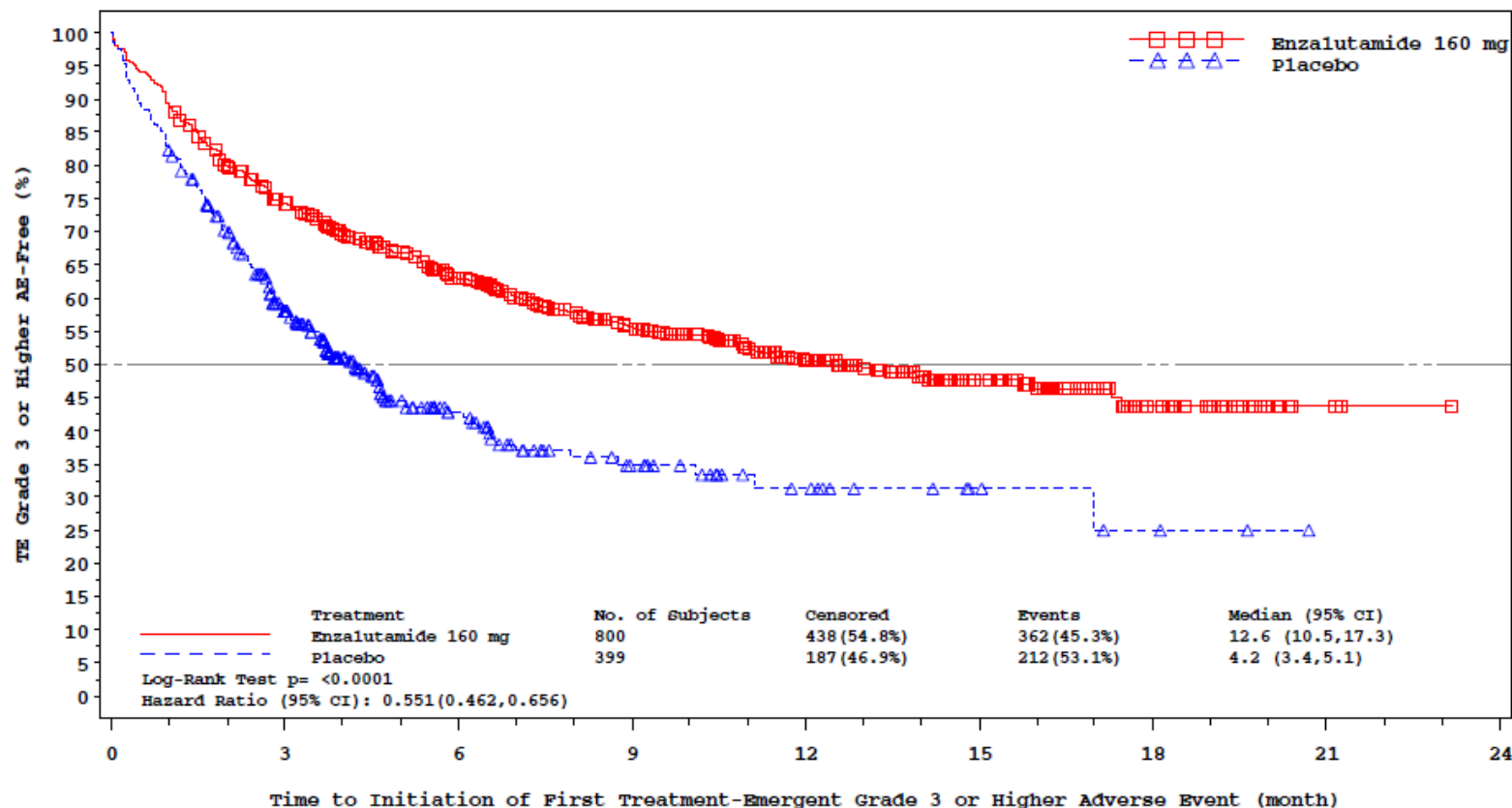
Studie PT	Enzalutamid + BSC	Placebo + BSC
	N = 800	N = 399
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)
<b>AFFIRM</b>		
Gesamtrate	268 (33,5)	154 (38,6)
Rückenmarkskompression	48 (6,0)	15 (3,8)
Anämie	21 (2,6)	12 (3,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	17 (2,1)	8 (2,0)
Hämaturie	12 (1,5)	5 (1,3)
Pneumonie	12 (1,5)	5 (1,3)
Knochenschmerzen	12 (1,5)	4 (1,0)
Metastasenschmerz	12 (1,5)	3 (0,8)
Pathologische Fraktur	12 (1,5)	2 (0,5)
Rückenschmerzen	11 (1,4)	7 (1,8)
Krebsschmerzen	8 (1,0)	5 (1,3)
Harnwegsinfektion	7 (0,9)	5 (1,3)
Harnretention	3 (0,4)	8 (2,0)
Lungenembolie	3 (0,4)	4 (1,0)
Erbrechen	2 (0,3)	8 (2,0)
Pyrexie	2 (0,3)	5 (1,3)
Nervenwurzelkompression	1 (0,1)	4 (1,0)
Knochenmetastasen	1 (0,1)	5 (1,3)
Sortiert absteigend nach Häufigkeit im Enzalutamidarm BSC: best supportive care; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)



Enzalutamide 160 mg										
Event/Cum. Events	0/0	120/120	62/182	46/228	24/252	13/265	3/268	0/268	0/268	0/268
Patients at Risk	800	640	467	344	182	75	25	3	0	0
Placebo										
Event/Cum. Events	0/0	106/106	32/138	14/152	1/153	1/154	0/154	0/154	0/154	0/154
Patients at Risk	399	236	74	30	17	6	4	0	0	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten SUE) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC



Enzalutamide 160 mg										
Event/Cum. Events	0/0	205/205	80/285	44/329	22/351	7/358	4/362	0/362	0/362	0/362
Patients at Risk	800	573	410	306	165	73	26	3	0	0
Placebo										
Event/Cum. Events	0/0	163/163	37/200	9/209	2/211	0/211	1/212	0/212	0/212	0/212
Patients at Risk	399	194	59	28	14	6	3	0	0	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten schweren UE [CTCAE-Grad ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC