

IQWiG-Berichte – Nr. 291

**Enzalutamid (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-48
Version: 1.0
Stand: 30.03.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.12.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-48

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christian Doehn, Urologikum Lübeck, Lübeck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Andreas Gerber-Grote
- Petra Kohlepp
- Ulrike Lampert
- Christoph Schürmann
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Enzalutamid, Prostatatumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Enzalutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	x
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	17
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	17
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	19
2.4.3 Ergebnisse	20
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	29
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	31
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	37
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	38
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	38
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	38
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	38
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	39
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	40
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	40
2.7.2.3.2 Studienpool	41

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	42
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	43
2.7.2.4.3	Ergebnisse	45
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	51
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	51
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	51
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	51
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	51
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	52
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	53
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	53
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	53
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	53
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	53
3	Kosten der Therapie	54
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	54
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	54
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	54
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	54
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	55
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	55
3.2.1	Behandlungsdauer	56
3.2.2	Verbrauch	56
3.2.3	Kosten.....	56
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	56
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	57

3.2.6	Versorgungsanteile	57
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	57
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	58
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	58
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4) .	58
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	59
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	59
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	59
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	60
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
6	Literatur	64
	Anhang A – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....	67
	Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven) der Subgruppenanalysen	75
	Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen	77
	Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Enzalutamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	10
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	12
Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	15
Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	16
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	17
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	18
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	19
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	21
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	22
Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	26
Tabelle 16: Subgruppen (Überlebenszeit): Endpunkt Gesamtüberleben nach Alter – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	30
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	32
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + ADT im Vergleich zum abwartenden Vorgehen + ADT	34
Tabelle 19: Enzalutamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	36
Tabelle 20: Enzalutamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	59
Tabelle 21: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation	60
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	61

Tabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT.....	77
Tabelle 24: Häufige schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT.....	79
Tabelle 25: Häufige SUE (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT.....	80
Tabelle 26: Häufige UE, die zum Therapieabbruch geführt haben (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT.....	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	21
Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL.....	23
Abbildung 3: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zum schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	23
Abbildung 4: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, Gesamtscore) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	25
Abbildung 5: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, Bestrahlung des Knochens) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	67
Abbildung 6: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, Knochenoperation) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL.....	68
Abbildung 7: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, pathologische Knochenfraktur) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	68
Abbildung 8: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, Rückenmarkskompression) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	69
Abbildung 9: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL.....	69
Abbildung 10: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, physisches Wohlbefinden) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	70
Abbildung 11: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, soziales Wohlbefinden) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	71
Abbildung 12: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, emotionales Wohlbefinden) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	71
Abbildung 13: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, funktionales Wohlbefinden) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	72

Abbildung 14: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, Prostatakarzinom spezifischer Score) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	72
Abbildung 15: Überlebenszeitkurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten schweren UE [CTCAE-Grade \geq 3]) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL.....	73
Abbildung 16: Überlebenszeitkurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten SUE) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	73
Abbildung 17: Überlebenszeitkurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL.....	74
Abbildung 18: Überlebenszeitkurve (Nebenwirkungen: Hitzewallungen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL	74
Abbildung 19: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL, Alter < 75 Jahre	75
Abbildung 20: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL, Alter \geq 75 Jahre	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone (Gonadotropin-freisetzendes Hormon)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon)
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PSA	prostataspezifisches Antigen
PT	preferred term (bevorzugte Benennung)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rPFS	radiographic progression-free survival (radiografisch progressionsfreies Überleben)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visual analogue scale (visuelle Analogskala)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung eines im November 2014 neu zugelassenen Anwendungsgebiets für den Wirkstoff Enzalutamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.12.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung eines im November 2014 neu zugelassenen Anwendungsgebiets für den Wirkstoff Enzalutamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.12.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Der G-BA hat die folgenden Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation
oder gegebenenfalls
- die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)
oder
- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus diesen Optionen das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der vom pU ausgewählten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor: die Zulassungsstudie PREVAIL.

Studiencharakteristika

Die Studie PREVAIL ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, zweiarmige Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden Chemotherapie-naive, erwachsene Patienten mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem

Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie (ADT) eingeschlossen.

Es wurden 1717 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 872 Patienten in den Enzalutamidarm und 845 Patienten in den Placeboarm.

Die Patienten im Enzalutamidarm erhielten einmal täglich 160 mg Enzalutamid. Die Patienten im Placeboarm erhielten einmal täglich Placebo. In den beiden Behandlungsarmen musste die konventionelle ADT fortgeführt werden. Die Behandlung im Kontrollarm der Studie wurde als hinreichende Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) gewertet.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde fortgeführt, bis mindestens eines der folgenden Abbruchkriterien eintrat:

- Widerruf der Einwilligungserklärung des Patienten,
- Sicherheitsbedenken (zum Beispiel nicht akzeptable Toxizität),
- Auftreten einer bestätigten radiografischen Progression oder einer skelettbezogenen Komplikation **und** der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer Studienbehandlung zur Behandlung des Prostatakrebses in einer anderen Studie.

Falls ein Patient beim Auftreten einer bestätigten radiografischen Progression oder einer skelettbezogenen Komplikation keine zytotoxische Chemotherapie oder andere Studienbehandlung zur Behandlung des Prostatakrebses bekam, wurde die randomisierte Studienbehandlung nicht abgebrochen. Der Patient konnte aber in diesem Fall Hormontherapien einschließlich anderer Antiandrogene und Abirateron oder eine biologische Anti-Tumor Behandlung als Begleitbehandlung zur randomisierten Studienbehandlung erhalten.

Nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung durchliefen die Patienten zunächst eine Nachbeobachtung zur Erhebung des schweren Schmerzes gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie und von unerwünschten Ereignissen (UE) von bis zu 28 Tagen und danach bis zum Studienende alle 12 Wochen eine Langzeitnachbeobachtung. Ko-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das radiografisch progressionsfreie Überleben (rPFS). Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 16,6 Monate im Enzalutamidarm und 4,6 Monate im Placeboarm. Daraus ergaben sich für die Endpunkte schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen. Diese Unterschiede wurden bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte und bei der Auswahl der Analysearten berücksichtigt.

Für das Gesamtüberleben waren in der Studie eine Interimsanalyse und eine finale Analyse geplant. Die Interimsanalyse wurde nach 540 Todesfällen durchgeführt und aufgrund der guten Wirksamkeit als finale Analyse gewertet. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus dieser Analyse herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Studie PREVAIL wurde auf Studienebene als niedrig bewertet.

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation als niedrig bewertet. Für die Endpunkte schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grade ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und Hitzewallungen wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Enzalutamid + ADT ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + ADT.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: $p = 0,17$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten im Alter von < 75 bzw. ≥ 75 Jahren sinnvoll. In beiden Altersgruppen ergab die Behandlung mit Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für beide Altersgruppen ergibt sich daher für den Endpunkt Gesamtüberleben jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Das Ausmaß war allerdings in den beiden Altersgruppen unterschiedlich.

Morbidität

Die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation war unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt skelettbezogene Komplikationen.

Für den Endpunkt Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In Ermangelung anderer verwertbarer Daten zur Erfassung des Schmerzes wurde die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie in der vorliegenden Nutzenbewertung als Operationalisierung für das Auftreten eines schweren Schmerzes herangezogen. Die Zeit bis zum schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie war unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für diesen Endpunkt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT dauerte es statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT, bis sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem FACT-P) verschlechterte. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P).

Nebenwirkungen

Sowohl für schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) als auch für SUE war die Zeit bis zum ersten Ereignis unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) und SUE.

Unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT dauerte es statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT bis zum Abbruch der Behandlung wegen UE. Obwohl auch die Ergebnisse dieses Endpunkts potenziell hoch verzerrt sind, ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt weisen wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen zwar ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Da jedoch mehr Ereignisse im kürzer beobachteten Placeboarm auftraten, ist nicht davon auszugehen, dass die beobachtete Effektrichtung allein aufgrund einer Verzerrung auftritt. Daher kann die Ergebnissicherheit qualitativ als hoch angesehen werden, sodass sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergibt.

Unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT hatten die Patienten die erste Hitzewallung statistisch signifikant früher als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt Hitzewallungen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau verbleiben positive Effekte und ein negativer Effekt. Positive Effekte zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Der negative Effekt liegt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen vor. Da sich durch das Subgruppenmerkmal Alter ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für die Patienten im Alter von < 75 Jahren und im Alter von ≥ 75 Jahren.

Zusatznutzen für die Patienten im Alter von < 75 Jahren

Bei Patienten im Alter von < 75 Jahren gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zusätzlich ergeben sich unabhängig vom Alter für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, für die schwerwiegenden / schweren Symptome / Folgekomplikationen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Nebenwirkungen maximal Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen größeren Schaden durch den Endpunkt Hitzewallungen wird durch den Hinweis auf bzw. die Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes durch die anderen Schadensendpunkte mehr als aufgewogen, sodass er in der Gesamtaussage das Ausmaß des Zusatznutzens nicht verringert.

Aufgrund der Datenlage war zwischen einem Hinweis auf einen beträchtlichen und einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abzuwägen. Aufgrund der höheren Ergebnissicherheit eines Hinweises, ergibt sich für die Patienten im Alter von < 75 Jahren insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusatznutzen für die Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren

Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist zunächst maßgebend für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Zusätzlich ergeben sich für die schwerwiegenden / schweren Symptome / Folgekomplikationen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen, wobei das Ausmaß maximal erheblich ist. Der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen größeren Schaden durch den Endpunkt Hitzewallungen wird durch den Hinweis auf bzw. die

Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes durch die anderen Schadensendpunkte mehr als aufgewogen, sodass er in der Gesamtaussage das Ausmaß des Zusatznutzens nicht verringert.

Somit ergibt sich für die Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Zusammenfassung

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid.

Tabelle 2: Enzalutamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 	Alter < 75 Jahre	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Der G-BA hat die folgenden Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation
oder gegebenenfalls
- die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)
oder
- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus diesen Optionen das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der vom pU ausgewählten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Enzalutamid (bis zum 20.10.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Recherche zu Enzalutamid (letzte Suche am 24.10.2014)
- Suche in Studienregistern zu Enzalutamid (letzte Suche am 20.10.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Enzalutamid (letzte Suche am 15.01.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 3 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
PREVAIL (MD3100-03)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Enzalutamid stimmt mit dem des pU überein. Die Studie PREVAIL (MD3100-03) [3] wird im Folgenden mit „PREVAIL“ bezeichnet.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
PREVAIL	RCT, doppelblind, parallel	Chemotherapie-naive, erwachsene Patienten mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT	Enzalutamid + ADT (N = 872) Placebo + ADT (N = 845)	Screening: bis zu 28 Tage vor der Randomisierung Behandlung: bis zum Auftreten eines Abbruchkriteriums ^b Nachbeobachtung: bis zum Tod oder Abbruch der Studienteilnahme	weltweit an 207 Studienzentren: USA, Kanada, Vereinigtes Königreich, Frankreich, Spanien, Deutschland, Dänemark, Schweden, Finnland, Italien, Polen, Niederlande, Belgien, Österreich, Russland, Litauen, Slowakei, Israel, Australien, Singapur, Südkorea, Japan 28.09.2010 – 16.09.2013 (Datenschnitt der Interimsanalyse) Langzeitnachbeobachtung noch laufend	primäre Endpunkte: Gesamtüberleben, radiografisch progressionsfreies Überleben sekundäre Endpunkte: skelettbezogene Komplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Schmerz, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Abbruchkriterien waren: Auftreten einer bestätigten radiografischen Progression oder einer skelettbezogenen Komplikation und der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer Studienbehandlung zur Behandlung von Prostatakrebs.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitbehandlung
PREVAIL	Enzalutamid 160 mg einmal täglich (4 Kapseln à 40 mg) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (LHRH-Analoga) oder operative Kastration	Placebo einmal täglich (4 Kapseln) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT (LHRH-Analoga) oder operative Kastration	erlaubte Begleithandlungen, insbesondere: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate oder weitere zugelassene Knochen anvisierende Wirkstoffe für die Behandlung des metastasierenden Prostatakarzinoms ▪ Kortikosteroide bis zu 10 mg/Tag Prednison äquivalent ▪ supportive Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Bluttransfusionen ▫ Schmerztherapie ▫ Strahlentherapie ▫ vakzine Therapien ▫ palliative Operationen zur Behandlung von skelettbezogenen Komplikationen. ▪ Nach dem Auftreten einer radiografischen Progression oder einer skelettbezogenen Komplikation: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hormontherapien einschließlich anderer Antiandrogene und Abirateron ▫ biologische Anti-Tumor Behandlung
ADT: Androgendeprivationstherapie; LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Die Studie PREVAIL ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, zweiarmige Parallelgruppenstudie. Sie wurde in Australien, Europa, Nordamerika sowie Ostasien durchgeführt. In die Studie wurden Chemotherapie-naive, erwachsene Patienten mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie (ADT) eingeschlossen.

Es wurden 1717 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 872 Patienten in den Enzalutamidarm und 845 Patienten in den Placeboarm. Die Kriterien des neuen Anwendungsgebietes von Enzalutamid wurden für die in die Studie eingeschlossenen Patienten insgesamt als erfüllt angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Patienten im Enzalutamidarm erhielten einmal täglich 160 mg Enzalutamid. Die Patienten im Placeboarm erhielten einmal täglich Placebo. Das Therapieregime der randomisierten Studienbehandlung mit Enzalutamid entspricht der Beschreibung in der Fachinformation [4].

Patienten ohne operative Kastration mussten zusätzlich zur Studienmedikation eine ADT mit einem luteinisierendes Hormon freisetzenden Hormon (LHRH)-Analogon erhalten. Die ADT musste mindestens 4 Wochen vor dem Beginn der randomisierten Studienbehandlung begonnen haben, wobei die Dosis im Verlauf der Studie konstant gehalten werden sollte.

Nach der Randomisierung erhielten etwa 95 % der 872 Patienten im Enzalutamidarm und etwa 96 % der 845 Patienten im Placeboarm eine ADT, während beim Studienbeginn 4,6 versus 5,0 % der Patienten laut EPAR operativ kastriert waren. Die Anwendung von Kortikosteroiden bis zu 10 mg/Tag Prednison äquivalent war erlaubt. Bisphosphonat-Präparate oder weitere zugelassene Knochen anvisierende Wirkstoffe waren für die Behandlung des metastasierenden Prostatakarzinoms erlaubt, wobei die Dosis im Verlauf der Studie konstant gehalten werden sollte. Damit kann der Placeboarm der Studie PREVAIL als angemessene Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation, erachtet werden.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde fortgeführt, bis mindestens eines der folgenden Abbruchkriterien eintrat:

- Widerruf der Einwilligungserklärung des Patienten,
- Sicherheitsbedenken (zum Beispiel nicht akzeptable Toxizität),
- Auftreten einer bestätigten radiografischen Progression oder einer skelettbezogenen Komplikation **und** der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer Studienbehandlung zur Behandlung des Prostatakrebses in einer anderen Studie.

Falls ein Patient beim Auftreten einer bestätigten radiografischen Progression oder einer skelettbezogenen Komplikation keine zytotoxische Chemotherapie oder andere Studienbehandlung zur Behandlung des Prostatakrebses bekam, wurde die randomisierte Studienbehandlung nicht abgebrochen. Der Patient konnte aber in diesem Fall Hormontherapien einschließlich anderer Antiandrogene und Abirateron oder eine biologische Anti-Tumor Behandlung als Begleitbehandlung zur randomisierten Studienbehandlung erhalten.

Im Verlauf der Studie konnte die randomisierte Studienbehandlung eines Patienten entblindet werden, falls die Kenntnis der Behandlung erforderlich war. Dies betraf aber insgesamt nur 20 Patienten.

Nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung durchliefen die Patienten zunächst eine Nachbeobachtung zur Erhebung des schweren Schmerzes gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie und von unerwünschten Ereignissen (UE) von bis zu 28 Tagen und danach bis zum Studienende alle 12 Wochen eine Langzeitnachbeobachtung. Ko-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das radiografisch progressionsfreie Überleben (rPFS).

Für die Studie war die Auswertung von 3 Datenschnitten geplant, eine Analyse, bei der nur der Endpunkt rPFS ausgewertet wurde, sowie eine Interimsanalyse und eine finale Auswertung für den Endpunkt Gesamtüberleben. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Zeitpunkt der Interimsanalyse für das Gesamtüberleben mit dem Datenschnitt am 16.09.2013. Diese wurde durchgeführt, als 540 Todesfälle eingetreten waren.

Da die Zielkriterien der Studie zu diesem Zeitpunkt bereits erreicht waren, entschied das Data Monitoring Committee am 21.10.2013, die Studie aufgrund guter Wirksamkeit zu beenden. Daraufhin wurde die Interimsanalyse als finale Analyse gewertet und alle anderen Endpunkte ausgewertet; die ursprünglich geplante finale Analyse wurde nicht mehr durchgeführt. Die Verblindung der Studie wurde am 03.12.2013 aufgehoben, also nach dem relevanten Datenschnitt. Erst danach konnten die Patienten des Placeboarms zu einer Behandlung mit Enzalutamid wechseln (Treatment-Switching), was laut European Public Assessment Report (EPAR) [5] im Januar 2014 begann. Für das Gesamtüberleben liegt aus dem EPAR eine Analyse mit dem Datenschnitt am 15.01.2014 vor. Diese wird jedoch lediglich ergänzend dargestellt, da der Überlebensstatus zum 15.01.2014 laut EPAR wahrscheinlich nicht für alle Patienten erhoben wurde.

Tabelle 6 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die eingeschlossenen Endpunkte mit verwertbaren Daten.

Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Gesamtüberleben	bis zum Ende der Studienteilnahme
skelettbezogene Komplikationen	kontinuierlich bis zum Ende der Studienteilnahme
schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie	kontinuierlich bis 28 Tage nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung oder bis zum Tag vor Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer Studienbehandlung in einer anderen Studie, je nachdem, was früher eintrat
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	Studienbeginn, Wochen 5 und 13 sowie danach alle 12 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung
UE	kontinuierlich bis 28 Tage nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung oder bis zum Tag vor Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer Studienbehandlung in einer anderen Studie, je nachdem, was früher eintrat
ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus	

Von den eingeschlossenen Endpunkten mit verwertbaren Daten wurden nur das Gesamtüberleben und die skelettbezogenen Komplikationen bis zum Ende der Studienteilnahme erhoben. Alle anderen eingeschlossenen Endpunkte wurden bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung oder bis zu 28 Tage danach erhoben.

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie Charakteristika Kategorie	Enzalutamid + ADT N = 872	Placebo + ADT N = 845
PREVAIL		
Alter [Jahre]		
Median [Min; Max]	72,0 [43,0; 93,0]	71,0 [42,0; 93,0]
Dauer der Erkrankung ^a [Monate]		
Median [Min; Max]	62,7 [0,2; 326,6]	64,6 [0,1; 275,4]
BPI-SF Schmerzwert (Frage 3) ^b , n (%)		
0-1	569 (65,3)	567 (67,1)
2-3	275 (31,5)	262 (31,0)
≥ 4	15 (1,7)	11 (1,3)
Fehlend	13 (1,5)	5 (0,6)
ECOG-PS bei Studienbeginn, n (%)		
0	584 (67,0)	585 (69,2)
1	288 (33,0)	260 (30,8)
Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn, n (%)		
Knochen	348 (39,9)	335 (39,6)
Weichteilgewebe	124 (14,2)	149 (17,6)
Knochen und Weichteilgewebe	393 (45,1)	355 (42,0)
Keine	7 (0,8)	6 (0,7)
Studienabbrecher ^c , n (%)	246 (28,2)	313 (37,0)
a: Zeit bis zur Randomisierung seit der Erstdiagnose oder seit der ersten Behandlung. b: Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (stärkste vorstellbare Schmerzen) c: Datenschnitt 16.09.2013 ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Patientencharakteristika waren in den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Der Median des Alters war 72 Jahre im Enzalutamidarm und 71 Jahre im Placeboarm, während der Median der Erkrankungsdauer 62,7 versus 64,6 Monate betrug. Etwa 97 % der Patienten hatten bei der Randomisierung einen Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) Schmerzwert von ≤ 4 und waren somit asymptomatisch oder mild symptomatisch. Mehr als 99 % der Patienten hatten beim Studienbeginn Metastasen. Alle Patienten hatten beim Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1.

Tabelle 8 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patienten und die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungen.

Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie Charakteristika Kategorie	Enzalutamid + ADT N = 872	Placebo + ADT N = 845
PREVAIL		
Behandlungsdauer [Monate] ^a :		
Median [Min; Max]	16,6 [0,2; 35,6]	4,6 [0,1; 31,7]
Beobachtungsdauer [Monate]:		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	20,7 [0,7; 35,5]	19,1 [0,6; 35,5]
Nebenwirkungen ^a		
Median [Min; Max]	17,1 [0,7; 35,7]	5,4 [0,7; 31,7]
weitere Endpunkte	k. A.	k. A.
a: Die Angaben liegen nur für die Sicherheitspopulation (871 vs. 844 Patienten) und nicht für die ITT-Population vor. ADT: Androgendeprivationstherapie; ITT: intention to treat; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten in der ITT-Population; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Im Enzalutamidarm war die mediane Behandlungsdauer mit 16,6 Monaten etwa 3,5 mal so lange wie im Placeboarm (4,6 Monate), während die mediane Nachbeobachtungsdauer für die Nebenwirkungen im Enzalutamidarm mit 17,1 Monaten etwa 3 mal so lange war wie im Placeboarm (5,4 Monate). Dagegen unterschied sich die mediane Nachbeobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben mit 20,7 versus 19,1 Monaten kaum.

Aufgrund der großen Unterschiede in den Behandlungs- und Beobachtungsdauern wurden in der Nutzenbewertung nur Auswertungen mittels Überlebenszeitanalysen eingeschlossen (siehe die Abschnitte 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2).

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PREVAIL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie PREVAIL als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - skelettbezogene Komplikationen
 - Schmerz (BPI-SF)
 - schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P])
- Nebenwirkungen
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grade ≥ 3)
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - Hitzewallungen

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	skelettbezogene Komplikationen	Schmerz (BPI-SF)	schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3)	SUE	Abbruch wegen UE	Hitzewallungen
PREVAIL	ja	ja	nein ^a	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Im Dossier des pU liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>										

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Studien- ebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	skelettbezogene Komplikationen	Schmerz (BPI-SF)	schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3)	SUE	Abbruch wegen UE	Hitzewallungen
PREVAIL	N	N	N	- ^a	H ^{b,c}	- ^a	H ^d	H ^b	H ^b	H ^b	H ^b
<p>a: keine verwertbaren Ergebnisse</p> <p>b: Die Beobachtungszeit war eingeschränkt auf den Behandlungszeitraum + bis zu 28 Tage und ist bedeutsam verschieden zwischen den Behandlungsarmen (Mediane: 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Placeboarm).</p> <p>c: In der Studie war die Erhebung des Endpunkts nicht geplant, sodass nicht auszuschließen ist, dass die Berichterstattung im Modul 4 A ergebnisgesteuert erfolgte.</p> <p>d: Die Beobachtungszeit war eingeschränkt auf den Behandlungszeitraum und ist bedeutsam verschieden zwischen den Behandlungsarmen (Mediane: 16,6 Monate im Enzalutamidarm und 5,6 Monate im Placeboarm).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>											

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und skelettbezogene Komplikationen wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet, was sich mit der Bewertung des pU deckt.

Für den Endpunkt schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Diese Bewertung weicht von derjenigen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet hat.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Der pU schließt diesen Endpunkt auf Basis einer anderen Operationalisierung ein.

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3), SUE, Abbruch wegen UE und Hitzewallungen wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Diese Bewertung weicht von derjenigen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig bewertet hat.

Darüber hinaus ist bei der Interpretation der Nebenwirkungen zu berücksichtigen, dass ein Teil der UE in der Studie PREVAIL Nutzenaspekte (zum Beispiel Schmerz oder skelettbezogene Komplikationen) abbildet, die möglicherweise bereits über die eingeschlossenen Endpunkte zur Morbidität erfasst wurden. Deshalb wurde anhand der aufgetretenen Ereignisse überprüft, ob die durch Nutzenaspekte zu erklärenden UE die Ergebnisse zu UE maßgeblich beeinflussten. Der Einfluss dieser Ereignisse wurde jedoch als nicht relevant angesehen.

Wegen der möglicherweise bedeutsamen Verzerrung aufgrund der Unterschiede der Beobachtungszeit für die Endpunkte zur Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität nach FACT-P und Zeit bis zum Auftreten unerwünschter Ereignisse (SUE, schwere UE, Abbruch wegen UE und Hitzewallungen) sind weitergehende Subgruppenanalysen für diese Endpunkte nicht aussagekräftig und werden für diese Endpunkte daher nicht durchgeführt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wird in Abschnitt 2.7.2.4.2 begründet.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Enzalutamid und dem abwartenden Vorgehen bei Patienten im Anwendungsgebiet zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen zum Gesamtüberleben, zu den kombinierten Ereignissen der skelettbezogenen Komplikationen, zum schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie und dem Gesamtscore der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) sind in Abbildung 1, Abbildung 2, Abbildung 3 und Abbildung 4 dargestellt. Alle übrigen Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen finden sich in Anhang A und die ergänzenden Tabellen zu den Nebenwirkungen in Anhang C. Die Bewertung erfolgt auf Basis der Hazard Ratios. Da sich die Unterschiede in den Hazard Ratios nicht immer in den Medianen zeigen, wurden zusätzlich die 25 %-Quantile aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen und ergänzend dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
PREVAIL						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
16.09.2013	872	32,4 [30,1; n. e.] 241 (27,6) 21,8	845	30,2 [28,0; n. e.] 299 (35,4) 17,1	0,71 [0,60; 0,84]	< 0,001
15.01.2014	872	n. e. [31,7; n. e.] 299 (34,3)	845	31,0 [28,9; n. e.] 357 (42,2)	0,73 [0,63; 0,85]	k. A.

a: Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für weitere Kovariablen
b: Das 25 %-Quantil wurde aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.
ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

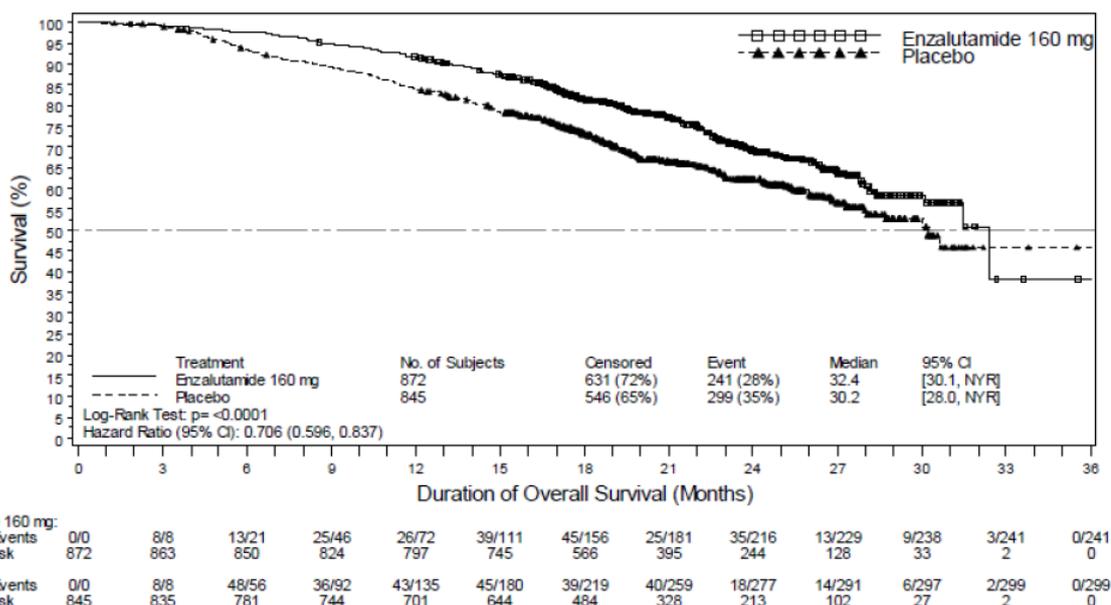
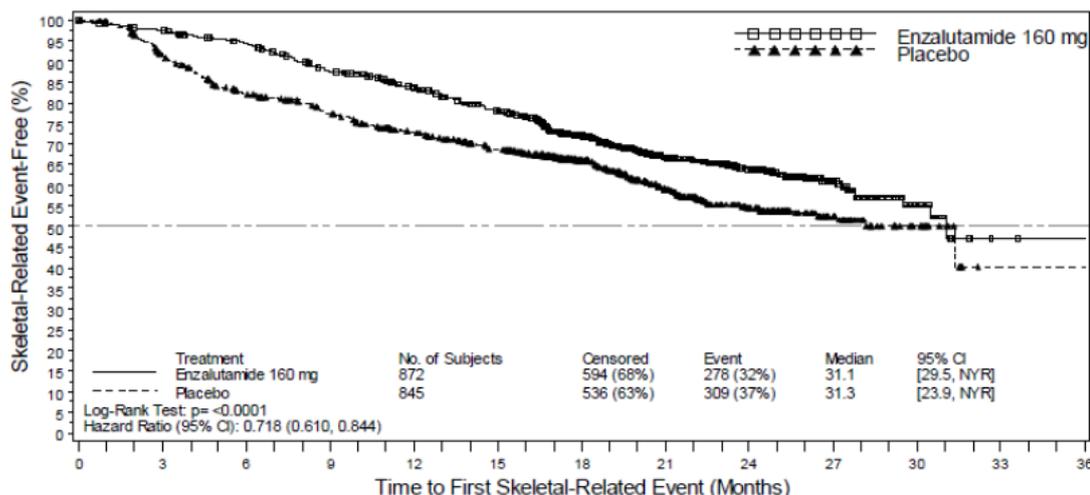


Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

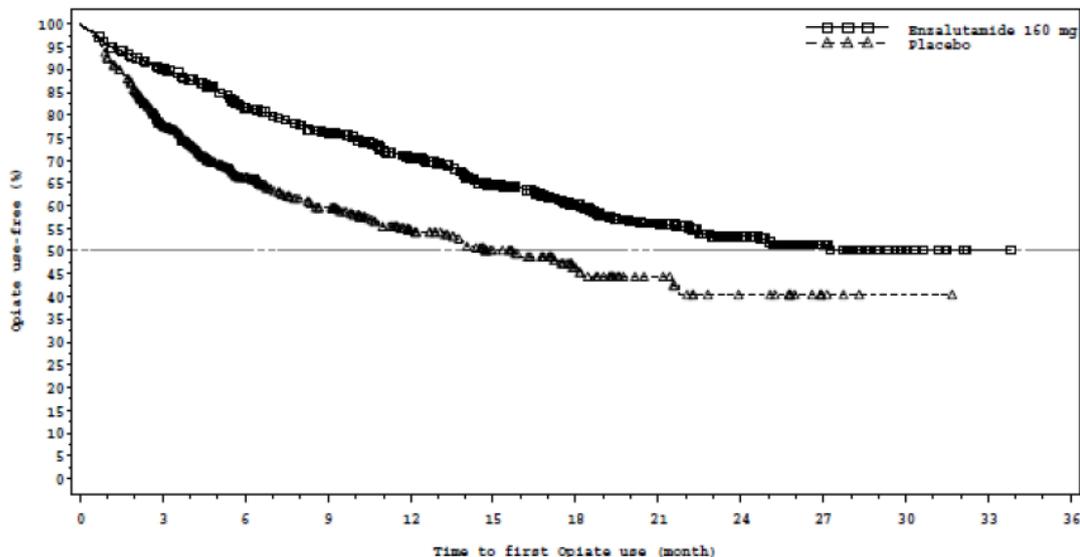
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
PREVAIL						
Morbidity						
skelettbezogene Komplikationen: Zeit bis zum ersten Ereignis						
alle	872	31,1 [29,5; n. e.]	845	31,3 [23,9; n. e.]	0,72 [0,61; 0,84]	< 0,001
skelettbezogene Komplikationen		278 (31,9) 16,5		309 (36,6) 10,1		
Bestrahlung des Knochens	872	n. e. [31,1; n. e.] 181 (20,8)	845	31,3 [31,3; n. e.] 208 (24,6)	0,69 [0,57; 0,84]	< 0,001
Knochen- operation	872	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (1,3)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (1,3)	0,81 [0,35; 1,88]	0,63
pathologische Knochenfraktur	872	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (4,5)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (3,7)	1,00 [0,63; 1,61]	0,98
Rückenmark- kompression	872	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (4,5)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 40 (4,7)	0,79 [0,51; 1,22]	0,28
Änderung anti- neoplastische Therapie zur Behandlung von Knochen- schmerzen	872	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (1,8)	845	n. e. [n. e.; n. e.] 29 (3,4)	0,45 [0,25; 0,83]	0,01
Schmerz (BPI-SF)	keine verwertbaren Daten					
Zeit bis zum schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie	872	n. e. [22,5; n. e.] 330 (37,8) 10,0	845	15,7 [12,1; 21,5] 307 (36,3) 3,8	0,57 [0,49; 0,67]	< 0,001
Gesundheits- zustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten					
a: Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für weitere Kovariablen						
b: Das 25 %-Quantil wurde aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.						
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus						



Enzalutamide 160 mg:	0/0	21/21	30/51	55/106	32/138	46/184	42/226	27/253	11/264	6/270	6/276	2/278	0/278
Event/Cum. Events	0/0	21/21	30/51	55/106	32/138	46/184	42/226	27/253	11/264	6/270	6/276	2/278	0/278
Patients at Risk	872	843	797	732	674	605	447	286	183	90	24	1	0
Placebo:	0/0	73/73	73/146	39/185	32/217	28/245	16/261	29/290	13/303	3/306	2/308	1/309	0/309
Event/Cum. Events	0/0	73/73	73/146	39/185	32/217	28/245	16/261	29/290	13/303	3/306	2/308	1/309	0/309
Patients at Risk	845	750	644	585	520	463	319	198	118	59	18	0	0

Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

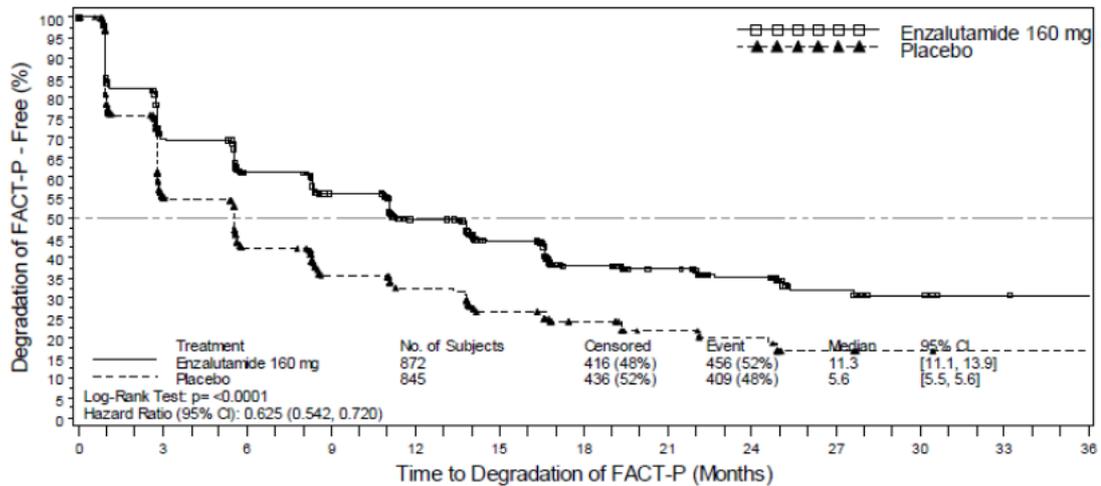


Enzalutamide 160 mg	0/0	86/86	71/157	43/200	41/241	38/279	24/303	16/319	7/326	3/329	1/330	0/330	0/330
Event/Cum. Events	0/0	86/86	71/157	43/200	41/241	38/279	24/303	16/319	7/326	3/329	1/330	0/330	0/330
Patients at Risk	872	766	661	593	496	388	272	160	94	47	13	1	0
Placebo	0/0	180/180	70/250	25/275	14/289	9/298	5/303	2/305	2/307	0/307	0/307	0/307	0/307
Event/Cum. Events	0/0	180/180	70/250	25/275	14/289	9/298	5/303	2/305	2/307	0/307	0/307	0/307	0/307
Patients at Risk	845	558	296	202	121	83	49	26	15	4	1	0	0

Abbildung 3: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zum schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

Tabelle 14: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
PREVAIL						
gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P						
Gesamtscore ^c	872	11,3 [11,1; 13,9] 456 (52,3) 2,8	845	5,6 [5,5; 5,6] 409 (48,4) 2,6	0,623 [0,54; 0,72]	< 0,001
physisches Wohlbefinden ^d	872	8,7 [8,3; 11,1] 542 (62,2)	845	5,6 [5,5; 5,6] 409 (48,4)	0,75 [0,65; 0,85]	< 0,001
soziales Wohlbefinden ^d	872	24,9 [16,5; n. e.] 369 (42,3)	845	8,5 [6,0; 13,8] 316 (37,4)	0,73 [0,62; 0,86]	< 0,001
emotionales Wohlbefinden ^d	872	19,4 [16,6; 24,9] 369 (42,3)	845	11,0 [8,2; 11,4] 295 (34,9)	0,66 [0,57; 0,78]	< 0,001
funktionales Wohlbefinden ^d	872	8,5 [8,3; 11,1] 514 (58,9)	845	3,1 [2,9; 5,6] 425 (50,3)	0,71 [0,62; 0,81]	< 0,001
Prostata- karzinom spezifische Subskala ^d	872	5,7 [5,6; 8,3] 565 (64,8)	845	2,8 [2,8; 3,0] 480 (56,8)	0,69 [0,60; 0,78]	< 0,001
a: Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für weitere Kovariablen						
b: Das 25 %-Quantil wurde aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.						
c: Eine Verminderung des Scores um ≥ 10 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen.						
d: Eine Verminderung des Scores um ≥ 3 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen.						
ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						



Enzalutamide 160 mg:	0/0	247/247	64/311	37/348	40/388	32/420	26/446	2/448	4/452	3/455	1/456	0/456	0/456
Event/Cum. Events	0/0	247/247	64/311	37/348	40/388	32/420	26/446	2/448	4/452	3/455	1/456	0/456	0/456
Patients at Risk	872	536	442	376	298	226	126	87	52	23	5	1	0
Placebo:	0/0	303/303	56/359	21/380	9/389	11/400	4/404	2/406	1/407	2/409	0/409	0/409	0/409
Event/Cum. Events	0/0	303/303	56/359	21/380	9/389	11/400	4/404	2/406	1/407	2/409	0/409	0/409	0/409
Patients at Risk	845	257	161	95	71	45	25	16	12	3	1	0	0

Abbildung 4: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, Gesamtscore) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
PREVAIL						
Nebenwirkungen, Zeit bis zum (ersten) Ereignis						
Gesamtrate UE	871	0,79 [0,62; 0,89] 844 (96,9)	844	0,76 [0,66; 0,89] 787 (93,2)		
schwere UE (CTCAE- Grade ≥ 3)	871	22,3 [19,0; 28,3] 374 (42,9) 8,1	844	13,3 [11,1; 18,2] 313 (37,1) 3,6	0,66 [0,57; 0,77]	< 0,001
SUE	871	n. e. [28,3; n. e.] 279 (32,0) 12,5	844	23,3 [16,1; n. e.] 226 (26,8) 6,6	0,63 [0,53; 0,76]	< 0,001
Abbruch wegen UE	871	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (17,0) n. e.	844	n. e. [21,1; n. e.] 216 (25,6) 7,0	0,35 [0,28; 0,44]	< 0,001
Hitzewallungen	871	n. e. [n. e.; n. e.] 174 (20,0) n. e.	844	n. e. [n. e.; n. e.] 67 (7,9) n. e.	2,29 [1,73; 3,05]	< 0,001
a: Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für weitere Kovariablen b: Das 25 %-Quantil wurde aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen. ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die Studie PREVAIL nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie PREVAIL für geeignet hält, Belege abzuleiten.

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben wurden die Daten des Datenschnitts am 16.09.2013 auch für das Gesamtüberleben als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Enzalutamid + ADT ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + ADT.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: $p = 0,17$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten im Alter von < 75 bzw. ≥ 75 Jahren sinnvoll. Die Subgruppenanalysen ergeben in beiden Altersgruppen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Das Ausmaß war jedoch in den beiden Altersgruppen unterschiedlich (siehe Tabelle 17).

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet und den Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter nicht berücksichtigt.

Morbidität

Skelettbezogene Komplikationen

Die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation war unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt skelettbezogene Komplikationen.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Studie PREVAIL einen Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

Schmerz (BPI-SF)

Für den Endpunkt Schmerz (BPI-SF) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der anhand verschiedener Auswertungen des BPI-SF einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie

In Ermangelung anderer verwertbarer Daten zur Erfassung des Schmerzes wird die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie in der vorliegenden Nutzenbewertung als Operationalisierung für das Auftreten eines schweren Schmerzes herangezogen.

Die Zeit bis zum schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie war unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für diesen Endpunkt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung stimmt mit derjenigen des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)

Unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT dauerte es statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT, bis sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem FACT-P) verschlechterte. Für diesen Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P).

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der auf Basis der Auswertung der Veränderungen der Mittelwerte zwischen der Randomisierung und Woche 13 bzw. Woche 25 keinen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet.

Nebenwirkungen

Schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) und SUE

Sowohl für schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) als auch für SUE war die Zeit bis zum ersten Ereignis unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT. Für beide Endpunkte wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) und SUE.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diese beiden Endpunkte jeweils einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Abbruch wegen UE

Unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT dauerte es statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT bis zum Abbruch der Behandlung wegen UE. Obwohl die Ergebnisse dieses Endpunkts potenziell hoch verzerrt sind, ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt weisen wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen zwar ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Da jedoch mehr Ereignisse im kürzer beobachteten Placeboarm auftraten, ist nicht davon auszugehen, dass die beobachtete Effektrichtung allein aufgrund einer Verzerrung auftritt. Daher kann die Ergebnissicherheit qualitativ als hoch angesehen werden, sodass sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergibt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Hitzewallungen

Unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT hatten die Patienten die erste Hitzewallung statistisch signifikant früher als unter Placebo + ADT. Für diesen Endpunkt wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt Hitzewallungen.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für diesen Endpunkt zwar die Ergebnisse in Modul 4 A darstellt jedoch bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht mehr erwähnt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektunterscheide zwischen Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende Subgruppenmerkmale eingeschlossen:

- Alter (< 75 Jahre versus \geq 75 Jahre)
- geografische Region (Deutschland versus Europa versus USA versus übrige Welt für die Endpunkte Gesamtüberleben und skelettbezogene Komplikationen)
- viszerale Metastasierung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja versus nein)

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Aus einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2

resultiert ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Die Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale Alter und viszerale Metastasierung liegen aus dem Dossier vor, während die Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal geografische Region anhand der vom pU vorgelegten Zusatzanalysen selbst berechnet wurden.

Aus keiner der Subgruppenanalysen ergab sich ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale, für die sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergab. Die Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen finden sich in Anhang B.

Tabelle 16: Subgruppen (Überlebenszeit): Endpunkt Gesamtüberleben nach Alter – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%) 25 %-Quantil in Monaten ^b	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
PREVAIL						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 75 Jahre	555	31,5 [30,1; n. e.] 141 (25,4) 22,7	553	n. e. [30,0; n. e.] 170 (30,7) 18,4	0,77 [0,62; 0,96]	0,02
≥ 75 Jahre	317	32,4 [27,7; n. e.] 100 (31,5) 19,9	292	25,1 [22,6; 28,0] 129 (44,2) 14,1	0,61 [0,47; 0,79]	< 0,001
					Interaktion:	0,17
a: Cox-Regressionsmodell ohne Adjustierung für weitere Kovariablen						
b: Das 25 %-Quantil wurde aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.						
ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter.

In beiden Altersgruppen ergab die Behandlung mit Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für beide Altersgruppen ergibt sich daher für den Endpunkt Gesamtüberleben jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Das Ausmaß war allerdings in den beiden Altersgruppen unterschiedlich (siehe Tabelle 17).

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet und den Hinweis auf Effektmodifikation nicht berücksichtigt.

2.5 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 [6].

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.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation für die Endpunkte Gesamtüberleben, skelettbezogene Komplikationen, schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P). Für die Nebenwirkungen ergaben sich Hinweise auf bzw. Anhaltspunkte für ein geringeren Schaden und ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation.

Darüber hinaus zeigte sich für das Subgruppenmerkmal Alter ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf der Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17). In der Gesamtschau wurde geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT Median der Zeit bis zum Ereignis 25 %-Quantil^a der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Mortalität		
Gesamtüberleben: Zeit bis zum Ereignis		
Alter		
< 75 Jahre	Median [Monate]: 31,5 vs. n. e. 25 %-Quantil [Monate]: 22,7 vs. 18,4 HR: 0,77 [0,62; 0,96] p = 0,02 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer $0,95 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 75 Jahre	Median [Monate]: 32,4. vs. 25,1 25 %-Quantil [Monate]: 19,9 vs. 14,1 HR: 0,61 [0,47; 0,79] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer $KI_o < 0,85$ Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
skelettbezogene Komplikationen: Zeit bis zum ersten Ereignis	Median [Monate]: 31,1 vs. 31,3 25 %-Quantil [Monate]: 16,5 vs. 10,1 HR: 0,72 [0,61; 0,84] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schmerz (BPI-SF)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie: Zeit bis zum Ereignis	Median [Monate]: n. e. vs. 15,7 25 %-Quantil [Monate]: 10,0 vs. 3,8 HR: 0,57 [0,49; 0,67] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,75$ Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P: Zeit bis zur Verschlechterung	Median [Monate]: 11,3 vs. 5,6 25 %-Quantil [Monate]: 2,8 vs. 2,6 HR: 0,62 [0,54; 0,72] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $KI_o < 0,75$ Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT Median der Zeit bis zum Ereignis 25 % Quantil^a der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ableitung des Ausmaßes^c
Nebenwirkungen		
schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3): Zeit bis zum ersten Ereignis	Median [Monate]: 22,3 vs. 13,3 25 %-Quantil [Monate]: 8,1 vs. 3,6 HR: 0,66 [0,57; 0,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
SUE: Zeit bis zum ersten Ereignis	Median [Monate]: n. e. vs. 23,3 25 %-Quantil [Monate]: 12,5 vs. 6,6 HR: 0,63 [0,53; 0,76] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UE: Zeit bis zum Ereignis	Median [Monate]: n. e. vs. n. e. 25 %-Quantil [Monate]: n. e. vs. 7,0 HR: 0,35 [0,28; 0,44] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^d	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hitzewallungen: Zeit bis zum ersten Ereignis	Median [Monate]: n. e. vs. n. e. 25 %-Quantil [Monate]: n. e. vs. n. e. HR: 2,29 [1,73; 3,05] HR: 0,44 [0,33; 0,58] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Das 25 %-Quantil wurde aus den Kaplan-Meier-Kurven abgelesen.</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_o)</p> <p>d: Das Ereignis Abbruch wegen UE trat im Enzalutamidarm trotz der längeren Beobachtungszeit seltener auf als im Placeboarm.</p> <p>e: eigene Berechnung: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; 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_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + ADT im Vergleich zum abwartenden Vorgehen + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 75 Jahre) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▫ Alter (≥ 75 Jahre) Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ skelettbezogene Komplikationen Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ FACT-P Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ SUE Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	
nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UE Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hitzewallungen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben positive Effekte und ein negativer Effekt. Positive Effekte zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Der negative

Effekt liegt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen vor. Da sich durch das Subgruppenmerkmal Alter ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für die Patienten im Alter von < 75 Jahren und im Alter von ≥ 75 Jahren.

Zusatznutzen für die Patienten im Alter von < 75 Jahren

Bei Patienten im Alter von < 75 Jahren gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zusätzlich ergeben sich unabhängig vom Alter für schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität Anhaltspunkte für einen erheblichen Zusatznutzen, für die schwerwiegenden / schweren Symptome / Folgekomplikationen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Nebenwirkungen maximal Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen größeren Schaden durch den Endpunkt Hitzewallungen wird durch den Hinweis auf bzw. die Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes durch die anderen Schadensendpunkte mehr als aufgewogen, sodass er in der Gesamtaussage das Ausmaß des Zusatznutzens nicht verringert.

Aufgrund der Datenlage war zwischen einem Hinweis auf einen beträchtlichen und einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abzuwägen. Aufgrund der höheren Ergebnissicherheit eines Hinweises, ergibt sich für die Patienten im Alter von < 75 Jahren insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusatznutzen für die Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren

Bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist zunächst maßgebend für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Zusätzlich ergeben sich für die schwerwiegenden / schweren Symptome / Folgekomplikationen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen, wobei das Ausmaß maximal erheblich ist. Der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen größeren Schaden durch den Endpunkt Hitzewallungen wird durch den Hinweis auf bzw. die Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes durch die anderen Schadensendpunkte mehr als aufgewogen, sodass er in der Gesamtaussage das Ausmaß des Zusatznutzens nicht verringert.

Somit ergibt sich für die Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, im Alter von < 75 Jahren einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für solche im Alter von ≥ 75 Jahren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.

Tabelle 19 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid.

Tabelle 19: Enzalutamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 	Alter < 75 Jahre	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

PREVAIL

Astellas Pharma. Additional analyses for study: PREVAIL; a multinational phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of oral MDV3100 in chemotherapy-naïve patients with progressive metastatic prostate cancer who have failed androgen deprivation therapy; study MDV3100-03 [unveröffentlicht]. 2014.

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424-433.

Medivation. PREVAIL: a multinational phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of oral MDV3100 in chemotherapy-naïve patients with progressive metastatic prostate cancer who have failed androgen deprivation therapy [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 20.10.2014]. URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>.

Medivation. A safety and efficacy study of oral MDV3100 in chemotherapy-naive patients with progressive metastatic prostate cancer (PREVAIL): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.10.2014 [Zugriff: 15.01.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01212991>.

Medivation. PREVAIL: a multinational phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of oral MDV3100 in chemotherapy-naïve patients with progressive metastatic prostate cancer who have failed androgen deprivation therapy [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.01.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020821-41.

Medivation. PREVAIL: a multinational phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of oral MDV3100 in chemotherapy-naïve patients with progressive metastatic prostate cancer who have failed androgen deprivation therapy; study MDV3100-03; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Medivation. A safety and efficacy study of oral MDV3100 in chemotherapy-naive patients with progressive metastatic prostate cancer (PREVAIL): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.10.2014 [Zugriff: 15.01.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01212991>.

Theeuwes A. Statistical analysis plan for the AMNOG process: enzalutamide MDV3100-03 (PREVAIL) study [unveröffentlicht]. 2014.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat für die vorliegende Indikation die folgenden Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation
oder gegebenenfalls
- die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)
oder
- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation

Der pU benennt das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Dem Vorgehen des pU hinsichtlich der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Die Bewertung soll laut pU bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ohne Vorgabe einer Mindestdauer erfolgen. Als patientenrelevante Endpunkte nennt der pU Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Der Fragestellung und den Einschlusskriterien des pU wird gefolgt.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird im Wesentlichen gefolgt. Abweichend von der Methodik des pU werden Analysen, in denen weniger als 70 % der randomisierten Studienpopulation einbezogen sind, nicht nur als potenziell hoch verzerrt bewertet, sondern als nicht mehr aussagekräftig für die Bewertung angesehen. Darüber hinaus werden Analysen auch dann als nicht mehr aussagekräftig betrachtet, wenn die Anteile der ausgewerteten Patienten der Studienarme sich um mehr als 15 Prozentpunkte voneinander unterscheiden.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1 und 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1) beschreibt der pU die Kriterien des Studiendesigns und der Methodik unter Verweis auf die Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements hinreichend.

Patientencharakteristika

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation.

Endpunkte

Im Rahmen der Darstellung der betrachteten Endpunkte beschreibt der pU umfassend, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind.

Die Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid relevanten einzelnen Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und

Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die Angaben des pU hinsichtlich der Validität von Surrogatendpunkten sind in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier präsentierten Sensitivitätsanalysen betreffen für die Nutzenbewertung nicht relevante Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.5) Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird hinsichtlich der in der Nutzenbewertung verwendeten Analysen gefolgt.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Der pU hat keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1 und 4.3.2.3.1 sowie Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zum direkten Vergleich von Enzalutamid gegenüber der vom pU ausgewählten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1 und 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid legt der pU eine randomisierte kontrollierte Studie (Studie PREVAIL) vor, in der Enzalutamid + ADT mit Placebo + ADT direkt verglichen wird.

Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie wird gefolgt. Einzelne Aspekte zur Studienrelevanz werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben zum Studiendesign und zur Population sind nachvollziehbar. Dennoch ergaben sich aus den Angaben offene Punkte zur Relevanz der Studie, die im Folgenden kommentiert werden. Darüber hinaus wird die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erörtert.

Relevanz der Studie

Relevanz der eingeschlossenen Patienten

Die Operationalisierung von „asymptomatisch“ und „mild symptomatisch“ erfolgte in der Zulassungsstudie ausschließlich anhand des Symptoms Schmerz. Diesem Vorgehen wird gefolgt, da Schmerz das dominante Symptom des mCRPC ist (siehe zum Beispiel [7,8]). In der Studie wurde die Einschätzung der Stärke der Schmerzsymptomatik anhand des schlimmsten Schmerzes innerhalb von 24 Stunden operationalisiert (Frage 3 des BPI-SF), als obere Grenze für milde Symptomatik wurde ein Skalenwert von 3 angenommen. Aus Tabelle 4-13 in Modul 4 A zur Charakterisierung der Studienpopulation geht hervor, dass 1,7 % der Patienten im Enzalutamidarm und 1,3 % der Patienten im Placeboarm beim Studieneinschluss einen BPI-SF-Schmerzwert von ≥ 4 hatten und dass der BPI-SF-Schmerzwert beim Studieneinschluss für 1,5 % der Patienten im Enzalutamidarm und 0,6 % der Patienten im Placeboarm fehlt. Da diese Abweichung vom Protokoll nur einen geringen Teil der Patienten betrifft, hat sie auf die Relevanz der Studie keinen Einfluss.

Laut EPAR erfüllten 22 (2,5 %) Patienten im Enzalutamidarm und 25 (3,0 %) Patienten im Placeboarm nicht das Einschlusskriterium einer Progression unter ADT beim Studieneintritt. Somit ist fraglich, ob diese Patienten der Fragestellung entsprechen. Da es jedoch nur ein geringer Anteil ist, stellt das nicht die Relevanz der Studie infrage.

Zusammenfassend wird die Studie PREVAIL in Gänze als relevant für die Nutzenbewertung erachtet.

Operationalisierung des abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation

Der pU macht in Modul 4 A des Dossiers keine Angaben, inwiefern die Placebogabe in der Studie PREVAIL die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen abbildet. Die Prüfung der in der Studie eingesetzten Begleitmedikamente ergab jedoch, dass das Vorgehen im Placeboarm eine hinreichende Operationalisierung des abwartenden Vorgehens ist. Daraus geht auch hervor, dass etwa 95 % der Patienten im Enzalutamidarm und etwa 96 % der Patienten im Placeboarm eine ADT mit Gonadotropin-freisetzenden Hormon (GnRH)-

Analoga erhielten. Da kein Patient das Einschlusskriterium 3 der Studie verletzte (operative oder medikamentöse Kastration) und 4,6 versus 5,0 % der Patienten laut EPAR operativ kastriert waren, ist davon auszugehen, dass die konventionelle Androgendeprivation bei allen Patienten vorlag. Daher wird davon ausgegangen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie PREVAIL adäquat umgesetzt wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass nicht eindeutig beurteilbar sei, ob die Patienten in der Studie PREVAIL mit den Patienten mit mCRPC in Deutschland vergleichbar sind. Die Vergleichbarkeit der Patienten hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit sei evident. In Bezug auf weitere Patientencharakteristika (ECOG-PS, Alter und Metastasenlokalisation) lägen keine validen Daten für die deutsche Zielpopulation vor, da die Angaben in regionalen Krebsregistern zu unspezifisch seien.

Aufgrund der Ähnlichkeit der Diagnosekriterien und Behandlungsleitlinien [7-9] in den Ländern aus denen Patienten in die Studie eingegangen sind, sei jedoch von einer Vergleichbarkeit der Versorgungskontexte und einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auszugehen.

Epidemiologische Literatur sei nicht verfügbar, lediglich eine Publikation [10] zeige, dass das Patientenkollektiv der Studie PREVAIL dem der Patientenpopulation in Deutschland ähnlich sei.

Die Angaben des pU zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext erscheinen nachvollziehbar.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Da nicht alle vom pU betrachteten Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nur für die eingeschlossenen Endpunkte kommentiert.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und skelettalbezogene Komplikationen als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt. Die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P bewertet der pU für die Änderungen nach Woche 13 bzw. Woche 25 als potenziell niedrig bzw. potenziell

hoch verzerrt. In dieser Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P herangezogen, da nur bei dieser Operationalisierung die variablen Beobachtungszeiten der Patienten berücksichtigt werden und ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes angewendet wurde. Da der FACT-P nur bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung erhoben wurde, ergeben sich durch die deutlich unterschiedlichen Behandlungszeiten in den Studienarmen (Mediane: 16,6 Monate im Enzalutamidarm versus 4,6 Monate im Placeboarm) entsprechend Unterschiede bei der Zensierung der Beobachtungen, die nicht sicher unabhängig von der zugewiesenen Behandlung ist. Weil das gewählte Cox-Proportional-Hazards-Modell jedoch nur bei nicht informativer Zensierung gültig ist, liegt damit ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Aus demselben Grund ist auch für die Ergebnisse zum Endpunkt schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie ein im Gegensatz zur Einschätzung des pU hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen. Auf die deutlichen Unterschiede der Beobachtungszeiten weisen die Mediane in den Studienarmen hin (17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Placeboarm). Außerdem war die Erhebung dieses Endpunkts in der Studie nicht geplant, weshalb eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen ist. Wegen unterschiedlicher Beobachtungszeiten (Mediane der Beobachtungsdauer: 17,1 Monate im Enzalutamidarm versus 5,4 Monate im Placeboarm) sind entsprechend auch die Ergebnisse für die Endpunkte zu UE (schwere UE [CTCAE-Grade ≥ 3], SUE, Abbruch wegen UE und Hitzewallungen), ebenfalls in der Operationalisierung als Zeit bis zum ersten Ereignis, als potenziell hoch verzerrt und nicht – wie vom pU in Modul 4 A angegeben – als niedrig verzerrt anzusehen. Nur für den Endpunkt Abbruch wegen UE wurde die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgesetzt. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt weisen zwar ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Da jedoch mehr Ereignisse im kürzer beobachteten Placeboarm auftraten, ist nicht davon auszugehen, dass die beobachtete Effektrichtung allein aufgrund einer Verzerrung auftritt. Daher kann die Ergebnissicherheit qualitativ als hoch angesehen werden, sodass sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergibt.

Wegen der möglicherweise bedeutsamen Verzerrung aufgrund der Unterschiede der Beobachtungszeit und der damit einhergehenden möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen für die Endpunkte zur Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität nach FACT-P und Zeit bis zum Auftreten unerwünschter Ereignisse (SUE, schwere UE, Abbruch wegen UE und Hitzewallungen) sind weitergehende Subgruppenanalysen für diese Endpunkte nicht aussagekräftig und werden für diese Endpunkte daher nicht durchgeführt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird auch angegeben, ob der jeweilige Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant und wurde in der Studie PREVAIL gemessen als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jedweder Ursache eingeschlossen.

Morbidität

- Radiografisch progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen

Das rPFS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatendpunkt unklarer Validität eingestuft. Da der pU keine Unterlagen zur Validität des Surrogats vorlegt (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4), wird dieser Endpunkt nicht eingeschlossen.

- skelettbezogene Komplikationen: eingeschlossen

Der Endpunkt skelettbezogene Komplikationen wurde im Dossier als Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation operationalisiert. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus den Komponenten:

- Bestrahlung des Knochens
- Knochenoperation
- pathologische Knochenfraktur
- Rückenmarkskompression
- Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen

Alle Komponenten werden als patientenrelevant erachtet. Die Ergebnisse werden für den kombinierten Endpunkt und getrennt für die Komponenten dargestellt.

- Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie: nicht eingeschlossen

Der pU erachtet den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie als patientenrelevant, da die Patienten in der Studie PREVAIL für den Wechsel von der randomisierten Studienmedikation zu einer zytotoxischen Chemotherapie eine bestätigte radiografische Progression oder eine

skelettbezogene Komplikation haben sollten. Daher steht der Beginn der Chemotherapie aus Sicht des pU in direktem Zusammenhang mit der Krankheitsprogression und ist deshalb patientenrelevant.

Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Wie aus den Angaben des pU hervorgeht steht der Beginn der Chemotherapie im Zusammenhang mit einer bestätigten radiografischen Progression oder mit einer Progression aufgrund einer skelettbezogenen Komplikation. Die radiografische Progression beruht auf bildgebenden Verfahren und wird vom Patienten nicht direkt wahrgenommen. Daher erfüllt die bestätigte radiografische Progression nicht die Kriterien eines patientenrelevanten Endpunkts. Die Progression der Erkrankung gemessen anhand des Auftretens von skelettbezogenen Komplikationen ist zwar patientenrelevant, aber bereits durch den patientenrelevanten Endpunkt skelettbezogene Komplikationen abgedeckt.

Der pU argumentiert weiter, dass der Beginn einer Chemotherapie mit starken Belastungen, Einschränkungen der Lebensqualität und Nebenwirkungen einhergehe.

Dem ist entgegenzuhalten, dass die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen direkt messbar sind und in der Studie PREVAIL auch erhoben wurden. Somit wäre der Beginn einer zytotoxischen Lebensqualität allenfalls ein Surrogatendpunkt für die vom pU genannten starken Belastungen. Der pU begründet aber die Validität dieses Surrogates nicht.

- Schmerz (BPI-SF): eingeschlossen

Der Endpunkt Schmerz wurde in der Studie PREVAIL gemessen mittels des Fragebogens BPI-SF. Der BPI-SF besteht aus 9 Fragen, die auf einer 11-Punkte Likert-Skala bewertet werden (0 = Schmerzfreiheit; 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz). Der pU hat in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1.4) die mittlere Schmerzintensität (berechnet aus den Fragen 3, 4, 5, 6 des BPI-SF – stärkster, leichtester und durchschnittlicher Schmerz in den 24 Stunden vor der Messung sowie den augenblicklichen Schmerz bei der Messung), die Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score, Frage 9A-F) sowie den stärksten Schmerz in den 24 Stunden vor der Messung (pain severity score, Frage 3) ausgewertet und dargestellt. Die Auswertungen des pU umfassen die Veränderungen der Mittelwerte zwischen der Randomisierung und jeweils Woche 13 und Woche 25.

Dem pU wird hinsichtlich der Patientenrelevanz dieses Endpunktes gefolgt. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind jedoch nicht verwertbar, da der Unterschied der nicht in der Auswertung berücksichtigten Patienten in den beiden Behandlungsarmen zu beiden Auswertzeitpunkten mehr als 15 Prozentpunkte betrug. Weitere Auswertungen liegen im Dossier für diesen Endpunkt nicht vor.

- Schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie: eingeschlossen

Der pU gibt an, dass das mCRPC häufig von intensiven Schmerzen begleitet wird, wobei für die Patienten im Anwendungsgebiet beim Studieneinschluss eine Behandlung mit

Nichtopioid-Analgetika ausreichend sei. Im weiteren Fortschreiten der Erkrankung kann eine Verschlimmerung der Schmerzen eine Opiattherapie erfordern. Durch diese Korrelation des Schmerzes mit der Progression sei der Beginn einer Opiattherapie ein patientenrelevanter Endpunkt.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ergibt sich nicht durch die Korrelation zur Krankheitsprogression. Vielmehr stellt der Beginn einer Opiattherapie ein Messinstrument für das Auftreten eines schweren Schmerzes dar und wird als solches in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Eine Opiattherapie wird begonnen, wenn sich die Schmerzen des Patienten so sehr verschlimmern, dass die Schmerzen des Patienten mit einem nicht opiathaltigen Medikament nicht mehr ausreichend kontrolliert werden. Die Einleitung einer Opiattherapie ist also, im Gegensatz zum oben genannten Endpunkt Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, eher an ein direkt patientenrelevantes Symptom – nämlich den Schmerz – gekoppelt.

In der Studie PREVAIL wurden keine Kriterien für den Beginn einer Opiattherapie definiert, vielmehr war während der Studie jegliche Schmerztherapie gemäß den Versorgungsstandards und institutionellen Leitlinien als Begleittherapie zur randomisierten Studienbehandlung erlaubt. Dennoch ist zu beachten, dass der Schmerz über den Beginn einer Opiattherapie nur indirekt gemessen wird und nicht klar ist, ob jeder Beginn einer Opiattherapie direkt mit einem schweren Schmerz zusammenhängt. Im Gegensatz dazu werden Patienten mit dem oben genannten BPI-SF direkt zu ihren Schmerzen befragt. Aus diesem Grund wäre dieses Instrument zur Erfassung von Schmerzen zu bevorzugen. Da dazu jedoch keine verwertbaren Ergebnisse vorliegen, wird die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie hilfsweise herangezogen.

Insgesamt ist der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet, was sich auf die Ergebnissicherheit auswirkt.

Für die Analyse der Zeit bis zum schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie legt der pU 2 Auswertungen vor: Opiatgabe aufgrund jeglichen Grundes und Opiatgabe zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung. In Abweichung vom pU wurde bei der Nutzenbewertung nur die Auswertung nach Opiatgabe aufgrund jeglichen Grundes herangezogen. Da die Effektstärke für beide Operationalisierungen gleich ist, bleibt dies ohne Konsequenz für das Ergebnis der Nutzenbewertung.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Abweichend vom pU wurde der Gesundheitszustand EQ-5D VAS der Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren

Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Die Erhebung erfolgte am Tag der Randomisierung, zu Woche 13 und danach alle 12 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung.

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen auf Basis der Veränderungen der Mittelwerte zwischen der Randomisierung und Woche 13 bzw. Woche 25 vor. Diese Auswertungen sind nicht verwertbar, da der Unterschied der nicht berücksichtigten Patienten in den beiden Behandlungsarmen zu beiden Auswertzeitpunkten jeweils mehr als 15 Prozentpunkte betrug.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P): eingeschlossen

Der FACT-P ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom. Er besteht aus 5 Subskalen mit insgesamt 39 Items. Die Items bestehen aus 5-stufigen Likert-Skalen und fragen nach der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den letzten 7 Tagen vor der Erhebung. In der Studie PREVAIL wurde die Version 4 des FACT-P eingesetzt, die als validiert angesehen werden kann [11,12]. Für den FACT-P existieren ein Gesamtscore und folgende 5 Subskalen: physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohlbefinden und die Prostatakarzinom spezifische Subskala. Höhere Werte bedeuten jeweils eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der FACT-P wurde bei der Randomisierung, zu den Wochen 5 und 13 sowie danach alle 12 Wochen bis zum Ende der randomisierten Studienbehandlung erhoben.

Der pU legt in Modul 4 A Auswertungen auf Basis der Veränderungen der Mittelwerte zwischen der Randomisierung und Woche 13 bzw. Woche 25 vor. Diese Auswertungen sind nicht verwertbar, da der Unterschied der nicht berücksichtigten Patienten in den beiden Behandlungsarmen zu beiden Auswertzeitpunkten jeweils mehr als 15 Prozentpunkte betrug.

Die Studienunterlagen enthalten zusätzlich Auswertungen der Zeit bis zur Verschlechterung auf dem FACT-P für den Gesamtscore und die 5 Subskalen. In diesen Auswertungen wurde eine Verringerung des Gesamtscores um ≥ 10 Punkte und eine Verringerung der Subscores um ≥ 3 Punkte als Verschlechterung angesehen. Diese Auswertungen wurden für die Nutzenbewertung herangezogen, wobei die Kriterien zur Verschlechterung aufgrund ihrer Validierung in Cella et al. 2009 [13] als validiert erachtet wurden.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D): nicht eingeschlossen

Neben der oben beschriebenen VAS enthält der EQ-5D 5 Fragen zu verschiedenen Domänen zum Zeitpunkt der Messung mit jeweils 3 Antwortkategorien. Diese 5 Fragen schreibt der pU ebenfalls der Endpunktkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Der pU legt eine rein deskriptive Auswertung anhand von Kontingenztabelle zur Änderung der Punktwerte für die 5 Domänen des EQ-5D vor. Die Kontingenztabelle stellen die Anteile der Patienten in den jeweiligen Behandlungsarmen dar, die sich von einem bestimmten Ausgangswert auf

einen bestimmten Endwert verändert haben, sie liefern jedoch keinen Vergleich zwischen den Behandlungsarmen. Darüber hinaus sind die Ergebnisse auch nicht verwertbar, da der Unterschied der nicht berücksichtigten Patienten in den beiden Behandlungsarmen zu beiden Auswertzeitpunkten jeweils mehr als 15 Prozentpunkte betrug.

Nebenwirkungen

Der pU legt unterschiedliche Auswertungen zu den naiven Proportionen der Patienten mit UE, Auswertungen der Inzidenzdichten und Überlebenszeitanalysen der Zeit bis zum ersten Ereignis vor. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen, wurde in der Nutzenbewertung jeweils nur die Überlebenszeitanalyse der Zeit bis zum ersten Ereignis berücksichtigt.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Überlebenszeitanalyse der Zeit bis zum ersten UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- UE von speziellem Interesse: teilweise eingeschlossen

Der pU subsummiert in Modul 4 A eine Reihe von UE nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) oder ausgewählten Preferred Terms (PT). Dies sind: Bluthochdruck, nicht-pathologische Frakturen, Stürze, Restless-Legs Syndrom, kognitive Beeinträchtigungen (Gedächtnisstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Amnesie), Hitzewallungen, Fatigue (inklusive Asthenie, Malaise oder Lethargie), Kopfschmerzen, Angst und Gynäkomastie. Die Auswahl trifft der pU auf Basis des Nebenwirkungsprofils der Intervention und der Fachinformationen zu den Vergleichstherapien. Das Vorgehen wird für die Nutzenbewertung nicht übernommen. Stattdessen werden die naiven Proportionen der in der Studie PREVAIL häufiger aufgetretenen UE aufgelistet (siehe Anhang C). Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgt auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Auf dieser Basis wurde in die vorliegende Dossierbewertung folgendes spezifisches UE eingeschlossen:

- Hitzewallungen

Der pU legt in Modul 4 A verschiedene Auswertungen für das UE Hitzewallungen vor, von denen die Überlebenszeitanalyse der Zeit bis zum ersten Ereignis in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Der pU macht in Modul 4 A keine Angaben, welche Ereignisse er hierbei berücksichtigt hat. Aus dem Studienbericht geht hervor, dass der pU alle Ereignisse der PT Hitzegefühl und Hitzewallung in der Analyse berücksichtigt hat.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU berichtet in Modul 4 A mit Ausnahme des rPFS (Datenschnitt 06.05.2012) nur die Ergebnisse des Datenschnitts am 16.09.2013, also die Ergebnisse der ursprünglich geplanten Interimsanalyse, die aufgrund der Erreichung der Zielkriterien der Studie als finale Analyse deklariert wurde. Im Studienbericht findet sich noch eine Analyse der Todesfälle mit dem Datenschnitt am 03.12.2013, während im EPAR noch eine Analyse des Gesamtüberlebens mit dem Datenschnitt am 15.01.2014 vorliegt (wobei diese nicht auf einer formalen Erhebung aller Todesfälle basiert).

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen zum Gesamtüberleben mit dem Datenschnitt 15.01.2014 ergänzend dargestellt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in seinem Dossier Effektmodifikationen zu den Merkmalen:

- Alter (< 75 Jahre versus \geq 75 Jahre)
- Region (Europa versus Nicht-Europa und Deutschland versus Europa)
- Gleason-Score (\leq 7 versus \geq 8) bei Diagnose
- viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja versus nein)
- Knochenmetastasen (ja versus nein).

In Modul 4 A wurden gemäß den gesetzlichen Vorgaben Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter, Region und Krankheitsschwere untersucht. Die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter und auch der Trennwert (< 75 Jahre versus \geq 75 Jahre) war in der Studie PREVAIL a priori definiert und wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Die für das Merkmal Region vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet, den Effektmodifikator Region hinreichend zu untersuchen. Allerdings waren für das Merkmal Region Analysen von Nord-Amerika versus Europa versus Rest der Welt a priori spezifiziert, es lagen aber nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte Auswertungen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden mögliche Effektmodifikationen für das Merkmal Region selbst berechnet und zwar:

- Gesamtüberleben und skelettbezogene Komplikationen: Deutschland versus Europa versus USA versus Rest der Welt

Die potenzielle Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere wurde anhand des Merkmals viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja versus nein) untersucht.

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren in Form einer Subgruppenmatrix mit Interaktionstermen dar. In Modul 4 A werden diejenigen Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein Beleg ($p < 0,05$) oder ein Hinweis ($0,05 \leq p < 0,20$) zeigt. Alle anderen Subgruppenanalysen sind Modul 5 zu entnehmen. Dieses Vorgehen kann akzeptiert werden.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Enzalutamid herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Enzalutamid herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Enzalutamid herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die Studie PREVAIL der Evidenzklasse 1b zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Ebenfalls gefolgt wird der Einschätzung des pU, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig ist.

Der pU erachtet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit Ausnahme der Endpunkte Schmerz (BPI-SF), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) als niedrig. Diesem Vorgehen wird für die Endpunkte Gesamtüberleben und skelettbezogene Komplikationen gefolgt. Hinsichtlich der Endpunkte Schmerz (BPI-SF), schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) wird dem Vorgehen des pU nicht gefolgt. Für den Schmerz (BPI-SF) liegen keine verwertbaren Daten vor, während für den schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft wurde. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) wurde nicht eingeschlossen. Für den FACT-P wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, allerdings für eine andere Auswertung als der vom pU berücksichtigten. Der Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte

der Nebenwirkungen durch den pU wird ebenfalls nicht gefolgt, da es in Abweichung vom pU als hoch eingestuft wurde. Weitere Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zum Einschluss von Endpunkten finden sich in Abschnitt 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3.

Schließlich gibt der pU an, dass die Studie die Anforderungen des Methodenpapiers des IQWiG [6] zur Ableitung von Belegen aus einer einzelnen Studie erfülle. Insbesondere sei auch die Anforderung an die Konsistenz der Ergebnisse erfüllt.

Dieser Ansicht wird nicht zugestimmt, da der pU von den eingeschlossenen Endpunkten nur für den Endpunkt Gesamtüberleben Auswertungen vorgelegt, die zeigen sollen, dass das Ergebnis innerhalb der Studie konsistent ist. Der pU legt lediglich Forest Plots vor, jedoch keine Ergebnisse eines Interaktionstests. Deshalb lässt sich auch für das Gesamtüberleben nicht abschließend abschätzen, ob die Ergebnisse innerhalb der Studie konsistent sind. Die für die übrigen Endpunkte in Modul 4 A vorliegenden Subgruppenanalysen zu den Regionen (Europa versus Nicht-Europa und Deutschland versus Europa) sind nicht geeignet, die Konsistenz der Ergebnisse über verschiedene Endpunkte hinweg zu zeigen. Damit können aus der Studie PREVAIL maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Enzalutamid zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab. Er begründet dies mit den statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Enzalutamid für die Endpunkte Gesamtüberleben, rPFS, Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie und Studienabbruch aufgrund von UE. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben zieht der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht heran.

Hinsichtlich der Ergebnissicherheit wird vom pU abgewichen, da sich aus der Studie PREVAIL wie in Abschnitt 2.7.2.8.1 ausgeführt maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen ableiten lassen. Die Endpunkte rPFS, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wurden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter (< 75 Jahre versus \geq 75 Jahre) für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Die Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der konventionellen ADT ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Enzalutamid eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Enzalutamid herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt rPFS und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum dieser Endpunkt aus seiner Sicht patientenrelevant ist.

Der pU begründet die Patientenrelevanz des rPFS damit, dass er im Gegensatz zum Gesamtüberleben früher gemessen werden könne und deshalb ein früher Indikator für ein Therapieansprechen sei. Darüber hinaus komme es zu mehr Ereignissen, weshalb der Endpunkt in kleineren Patientenpopulationen und mit kürzerer Studiendauer bestimmt werden könne.

Das rPFS wird mittels bildgebender Verfahren erhoben und ist daher nicht per se patientenrelevant. Die vom pU vorgebrachten Argumente beziehen sich im Wesentlichen auf die Eigenschaften des rPFS als Surrogatendpunkt, stellen jedoch keine Begründung für die Patientenrelevanz des Endpunktes dar.

Der pU legt keine Unterlagen vor, aus denen hervorgeht, dass das rPFS als Surrogatendpunkt für patientenrelevante Endpunkte validiert ist. Demnach liegt keine Evidenz vor, die die Validität des rPFS als Surrogatendpunkt für einen patientenrelevanten Endpunkt belegen würde. Er wird als Endpunkt daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fach- und Gebrauchsinformation [4].

Laut Fach- und Gebrauchsinformation besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Männern „mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist“ [4].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass trotz der 2 neuen Arzneimittel (Abirateronacetat und Sipuleucel-T) in dem relevanten Anwendungsgebiet ein großer therapeutischer Bedarf besteht. Enzalutamid biete eine weitere Behandlungsoption, die das Fortschreiten der Erkrankung bei guter Lebensqualität so weit wie möglich hinauszögere und dabei das Gesamtüberleben verlängere.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf die Spanne, die der G-BA in seinem Beschluss zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) im Jahr 2013 festgelegt hat [14]. Sie beträgt demnach 15 000 bis 28 800 GKV-Patienten. Der pU begründet dies damit, dass Enzalutamid dasselbe Anwendungsgebiet der Zulassungserweiterung von Abirateronacetat abdecke.

Der pU legt außerdem dar, dass die annähernd konstante Anzahl von Sterbefällen zwischen 1999 bis 2010 vermuten lässt, dass die Prävalenz und Inzidenz des mCRPC trotz steigender Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms konstant geblieben sind. Daher geht er von einer gleichbleibenden Zahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Spanne zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus dem Beschluss des G-BA im Jahr 2013 ist nachvollziehbar. Allerdings ist die Vermutung des pU, dass die Anzahl der Zielpopulation konstant bleibt, unsicher. Die Anzahl der Sterbefälle ist seit dem Jahr 2008 gestiegen; eine aktuelle Datenabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten bestätigt den Anstieg der Sterbefälle bis 2012 [15]. Zudem kann der Krankheitszustand des mild oder asymptomatischen mCRPC, wie der pU selbst ausführt,

unter Umständen Monate bis Jahre andauern. Damit kann in diesem Stadium der Erkrankung nicht unbedingt von einer konstanten Anzahl der Sterbefälle auf eine konstante Anzahl der Zielpopulation geschlossen werden.

Dennoch kann aufgrund des noch nicht lange zurückliegenden Beschlusses des G-BA aus dem Jahr 2013 davon ausgegangen werden, dass sich die Anzahl der Zielpopulation wahrscheinlich in dieser Spanne befindet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU vermutet trotz steigender Prävalenz und Inzidenz des Prostatakarzinoms eine konstante Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. Dies begründet er mit einer gleichbleibenden Anzahl Männer, die im Zeitraum von 1999 bis 2010 jährlich ursächlich am Prostatakarzinom verstorben sind. Eine aktuelle Datenabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten bestätigt jedoch einen tendenziellen Anstieg der Sterbefälle zwischen 2008 und 2012 [15]. Zudem kann der Krankheitszustand des mild oder asymptomatischen mCRPC unter Umständen Monate bis Jahre andauern. Damit kann in diesem Stadium der Erkrankung nicht unbedingt von einer konstanten Anzahl der Sterbefälle auf eine konstante Anzahl der Zielpopulation geschlossen werden.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für die Zielpopulation. In der Nutzenbewertung ließen sich jedoch Subgruppen in dieser Population mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens identifizieren. Die Subgruppeneinteilung erfolgt nach dem Alter der Patienten (Patienten < 75 Jahre und Patienten ≥ 75 Jahre).

Zur Anzahl der Patienten innerhalb dieser Subgruppen liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor. Das Zentrum für Krebsregisterdaten [16] gibt einen Hinweis auf die Altersverteilung der Zielpopulation. Circa 70 % dieser Patienten sind jünger als 75 Jahre und circa 30 % sind 75 Jahre und älter. Dadurch, dass bei der Anteilsberechnung Inzidenzen zum Prostatakarzinom berücksichtigt sind, die GKV-Zielpopulation aber Patienten in einem fortgeschrittenem Stadium des Prostatakarzinoms umfasst, kann der Anteil der älteren Subpopulation höher sein.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Bewertung zu den Kosten für das zu bewertende Arzneimittel bezieht sich auf Enzalutamid in Kombination mit einem LHRH-Analogon (Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin oder Buserelin).

Die Bewertung zu den Kosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien bezieht sich auf:

- 1) Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogon oder Degarelix als GnRH-Antagonist)
- 2) Kombinierte, maximale Androgenblockade bestehend aus einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) und aus einem LHRH-Analogon
- 3) Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogon)

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [4,17-25].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und, mit Ausnahme des GnRH-Antagonisten Degarelix, plausibel.

Für Degarelix berücksichtigt der pU einen Verwurf, obwohl dieser bei einer kontinuierlichen Gabe nicht anzusetzen ist. Außerdem berechnet er ausschließlich den Verbrauch für das erste Jahr mit einer höheren Anfangsdosis.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels (einschließlich des Kombinationsarzneimittels) und der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2014 wieder.

Die Kosten für die geforderte Begleitmedikation von Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon weist der pU ausschließlich mit Prednisolon aus.

Der pU berücksichtigt bei den Kosten für die Festbetragsarzneimittel (Flutamid, Bicalutamid und Prednisolon) den Festbetrag und keinen Herstellerrabatt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf. Geringfügige Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen jedoch zum Beispiel unter der Therapie von Abirateronacetat durch notwendige Kontrollen der Transaminasen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 51 383,04 € bis 51 824,97 € für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid in Kombination mit einem LHRH-Analogen (Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin oder Buserelin). Die Angaben sind plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analogen oder Degarelix als GnRH-Antagonist) gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient von 1469,95 € bis 2371,21 € an. Bei korrekter Berücksichtigung des Verbrauchs von Degarelix im ersten und in den Folgejahren ergeben sich Kosten von 1469,95 € bis 2199,75 € im ersten Jahr und 1469,95 € bis 2057,48 € ab dem 2. Jahr.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie kombinierte, maximale Androgenblockade bestehend aus einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) und aus einem LHRH-Analogen gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient von 1933,10 € bis 2583,08 €. Die Angaben sind plausibel.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analogen) gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient von 51 413,23 € bis 51 855,16 €. Die Angaben sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU schätzt den Versorgungsanteil von Enzalutamid mithilfe der Anzahl der Patienten, die im selben Indikationsgebiet derzeit mit Abirateronacetat behandelt werden (ca. 4000 GKV-Patienten). Er rechnet für Enzalutamid mit einem Versorgungsanteil von ungefähr 55 % bis 75 % dieser behandelten Patienten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU stützt sich bei der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf die Spanne, die der G-BA in seinem Beschluss zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) im Jahr 2013 festgelegt hat [14]. Sie beträgt demnach 15 000 bis 28 800 GKV-Patienten. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) weist ein identisches Anwendungsgebiet wie Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) auf. Aufgrund des noch nicht lange zurückliegenden Beschlusses des G-BA aus dem Jahr kann davon ausgegangen werden, dass die Zielpopulation wahrscheinlich in dieser Spanne liegt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Enzalutamid und die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind, bis auf eine Abweichung einer Obergrenze einer zweckmäßigen Vergleichstherapie, plausibel.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Enzalutamid und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus hinreichend dar.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3 A, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die vom pU in Abschnitt 3.4 des Dossiers beschriebenen Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind im Abgleich mit den geforderten Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan [4,26]) vollständig.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Enzalutamid 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.
- zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf den ersten Teil des Anwendungsgebiets.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Enzalutamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 	Alter < 75 Jahre	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Enzalutamid	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, davon:	15 000 bis 28 800 ^a	Der pU stützt sich bei der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf die Spanne, die der G-BA in seinem Beschluss zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) im Jahr 2013 festgelegt hat [14]. Sie beträgt demnach 15 000 bis 28 800 GKV-Patienten. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) weist ein identisches Anwendungsgebiet wie Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) auf. Aufgrund des noch nicht lange zurückliegenden Beschlusses des G-BA aus dem Jahr 2013 kann davon ausgegangen werden, dass sich die Anzahl der Zielpopulation wahrscheinlich in dieser Spanne befindet.
	Alter < 75 Jahre	ca. 70 % ^b	
	Alter ≥ 75 Jahre	ca. 30 % ^b	
<p>a: Angaben des pU b: Es liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor. Das Verhältnis zwischen den 2 Altersgruppen basiert auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten [16]. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Enzalutamid (in Kombination mit einem LHRH-Analagon)	Erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	51 383,04 bis 51 824,97	Bei der Therapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation ergibt sich eine abweichend Obergrenze von 2199,75 €im ersten Jahr und 2057,48 €ab dem 2.Jahr. Alle anderen Kosten sind nachvollziehbar und plausibel.
Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analagon oder GnRH-Antagonist)		1469,95 bis 2371,21	
Kombinierte, maximale Androgenblockade bestehend aus einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) und aus einem LHRH-Analagon		1933,10 bis 2583,08	
Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation (LHRH-Analagon)		51 413,23 bis 51 855,16	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin-Releasing-Hormon; LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„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-Analagon 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-Stadium III oder IV (außer bei LVEF ≥ 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 Arzneimitteln, 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.“

6 Literatur

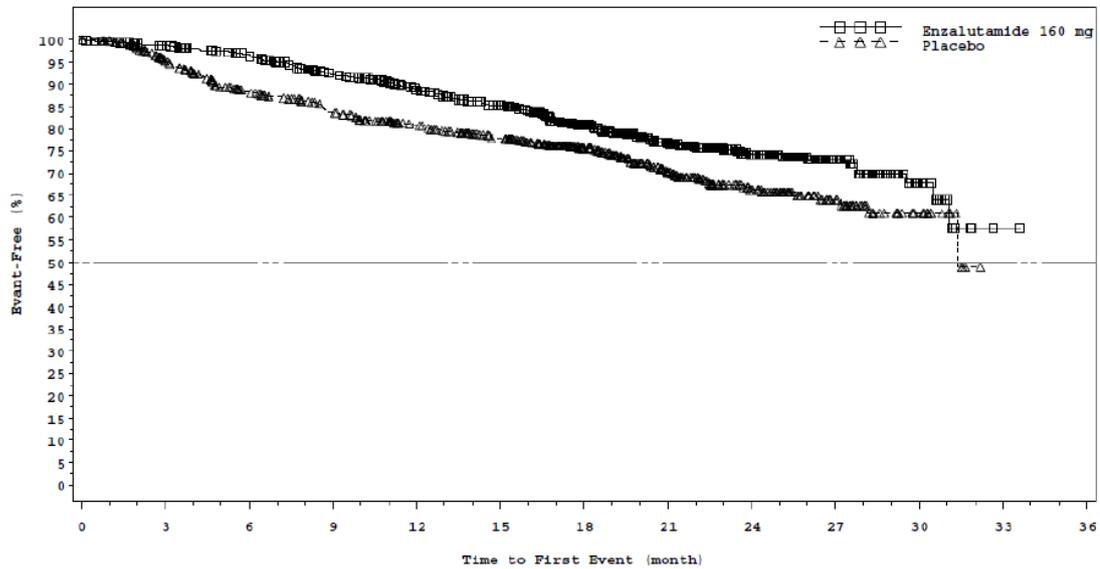
1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 19.11.2014 [Zugriff: 08.12.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-938/VerfO_2014-06-19_iK-2014-11-19.pdf.
3. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371(5): 424-433.
4. Astellas. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 01.2015 [Zugriff: 05.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. European Medicines Agency. Xtandi: European public assessment report; variation EMEA/H/C/002639/II/0008 [online]. 23.10.2014 [Zugriff: 21.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002639/WC500180617.pdf.
6. 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.
7. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, Van den Bergh RCN, Bolla M, Van Casteren NJ. Guidelines on prostate cancer [online]. 04.2014 [Zugriff: 29.04.2014]. URL: http://uroweb.org/wp-content/uploads/1607-Prostate-Cancer_LRV3.pdf.
8. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft und Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 3.1 [online]. 10.2014 [Zugriff: 05.03.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2014-12.pdf.
9. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M et al. Castration-resistant prostate cancer: American Urological Association (AUA) guideline [online]. 04.2014 [Zugriff: 18.09.2014]. URL: <https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf>.
10. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol* 2013; 13: 58.

11. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology* 1997; 50(6): 920-928.
12. Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: validation of version 4 of the core questionnaire. *Qual Life Res* 1999; 8(7): 604.
13. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the functional assessment of cancer therapy-prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health* 2009; 12(1): 124-129.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [online]. 04.07.2013 [Zugriff: 18.09.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf.
15. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Prostata (C61); Mortalität, Fallzahlen, beide Geschlechter; Altersgruppen 0 - 85+, Jahre 2002 - 2012 [online]. 10.12.2013 [Zugriff: 11.02.2015]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
16. Zentrum für Krebsregisterdaten. Prostata (C61): Inzidenz und Fallzahlen in Deutschland (Altersgruppen 0-85+, Geschlecht männlich und weiblich, Jahr 2010) [online]. 10.12.2013 [Zugriff: 12.03.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
17. Orion Pharma. Vantas 50 mg Implantat: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 18.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Ipsen Pharma. Pamorelin LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 18.09.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. AstraZeneca. Zoladex 10,8 mg: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 05.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Astellas. Eligard 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 12.2014 [Zugriff: 05.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Apogepha. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. 18.09.2014. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Ferring Arzneimittel. Firmagon 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 13.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

23. Apogepha. Androcal 50mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2013 [Zugriff: 19.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. AbZ-Pharma. Flutamid-CT 250mg Tabletten: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 21.01.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Janssen. Zytiga 250mg Tabletten: Fachinformation [online]. 11.2014 [Zugriff: 05.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Astellas Pharma. EU-risk management plan: enzalutamide (Xtandi) [unveröffentlicht]. 2014.

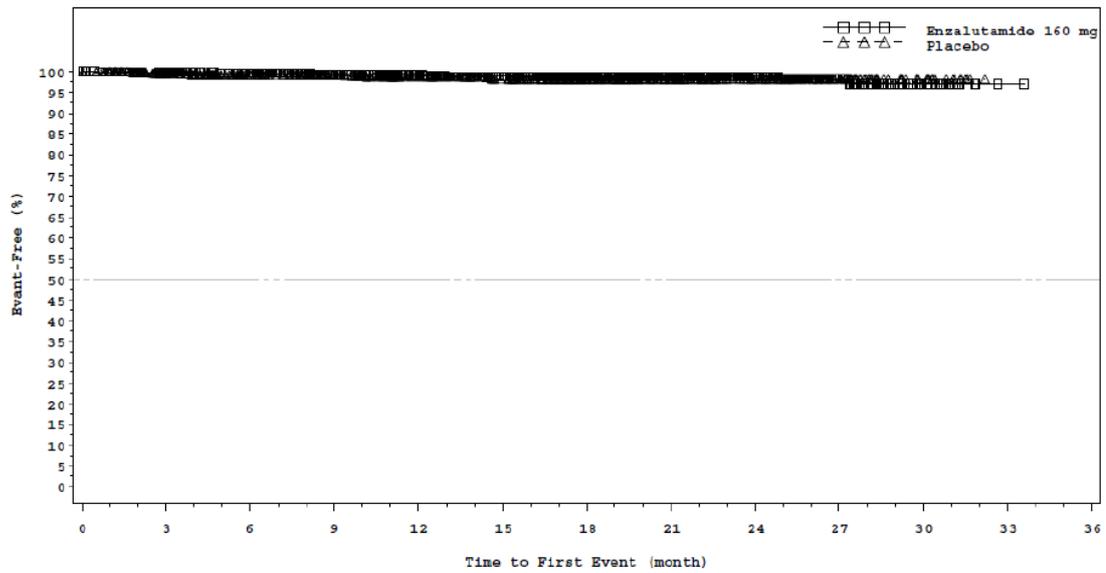
Anhang A – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

Morbidität



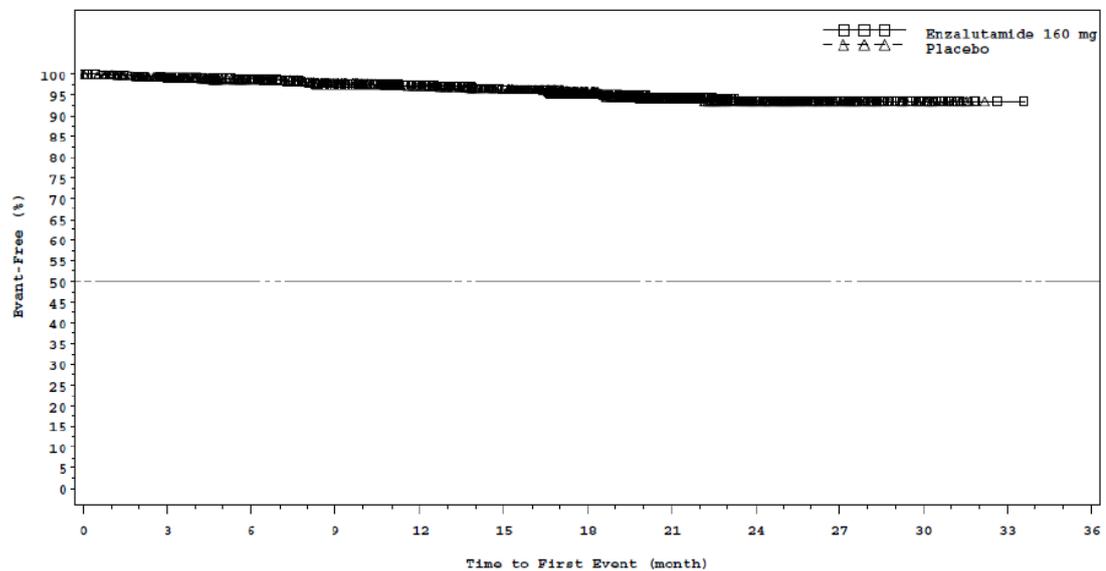
Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	11/11	20/31	35/66	25/91	27/118	28/146	19/165	8/173	2/175	4/179	2/181	0/181
Patients at Risk	872	843	797	732	674	605	447	286	183	90	24	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	38/38	55/93	33/126	18/144	15/163	11/174	19/193	9/202	3/205	2/207	1/208	0/208
Patients at Risk	845	750	644	585	520	463	319	198	118	59	18	0	0

Abbildung 5: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, Bestrahlung des Knochens) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL



Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	2/3	3/6	1/7	2/9	0/9	0/9	0/9	1/10	1/11	0/11	0/11
Patients at Risk	872	843	797	732	674	605	447	286	183	90	24	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	4/4	2/6	0/6	3/9	2/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11
Patients at Risk	845	750	644	585	520	463	319	198	118	59	18	0	0

Abbildung 6: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, Knochenoperation) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL



Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	5/5	5/10	9/19	2/21	7/28	6/34	3/37	2/39	0/39	0/39	0/39	0/39
Patients at Risk	872	843	797	732	674	605	447	286	183	90	24	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	4/10	4/14	6/20	2/22	3/25	5/30	1/31	0/31	0/31	0/31	0/31
Patients at Risk	845	750	644	585	520	463	319	198	118	59	18	0	0

Abbildung 7: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, pathologische Knochenfraktur) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

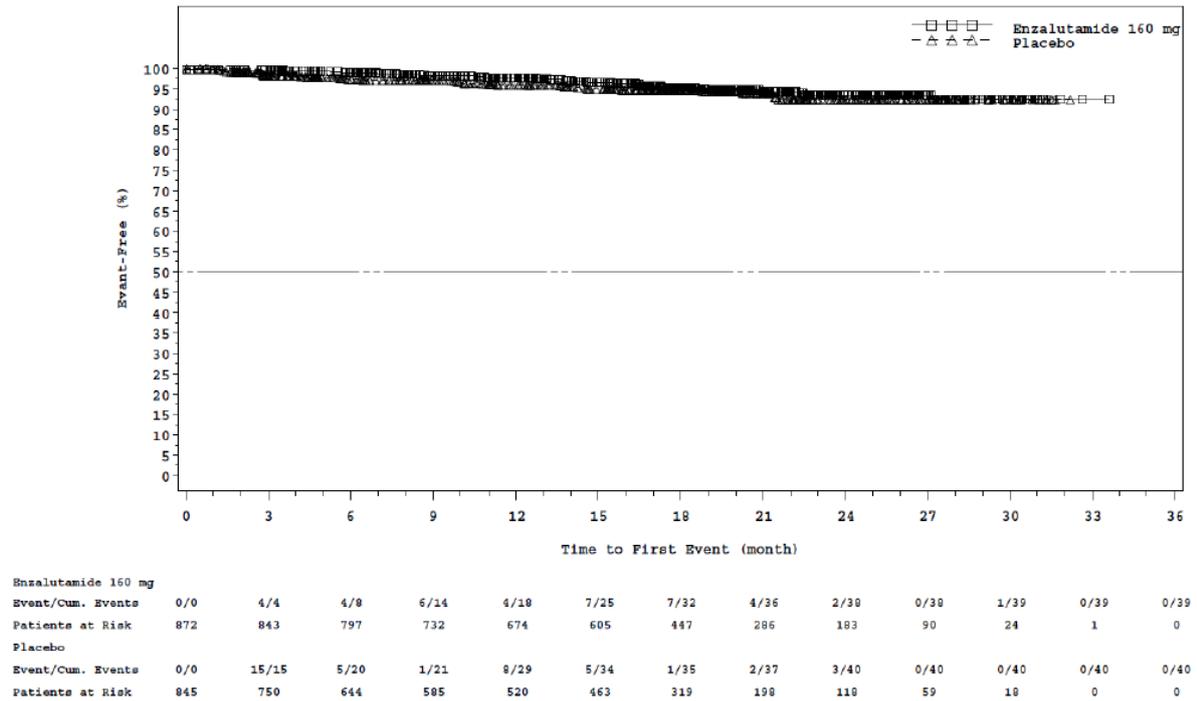


Abbildung 8: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, Rückenmarkskompression) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

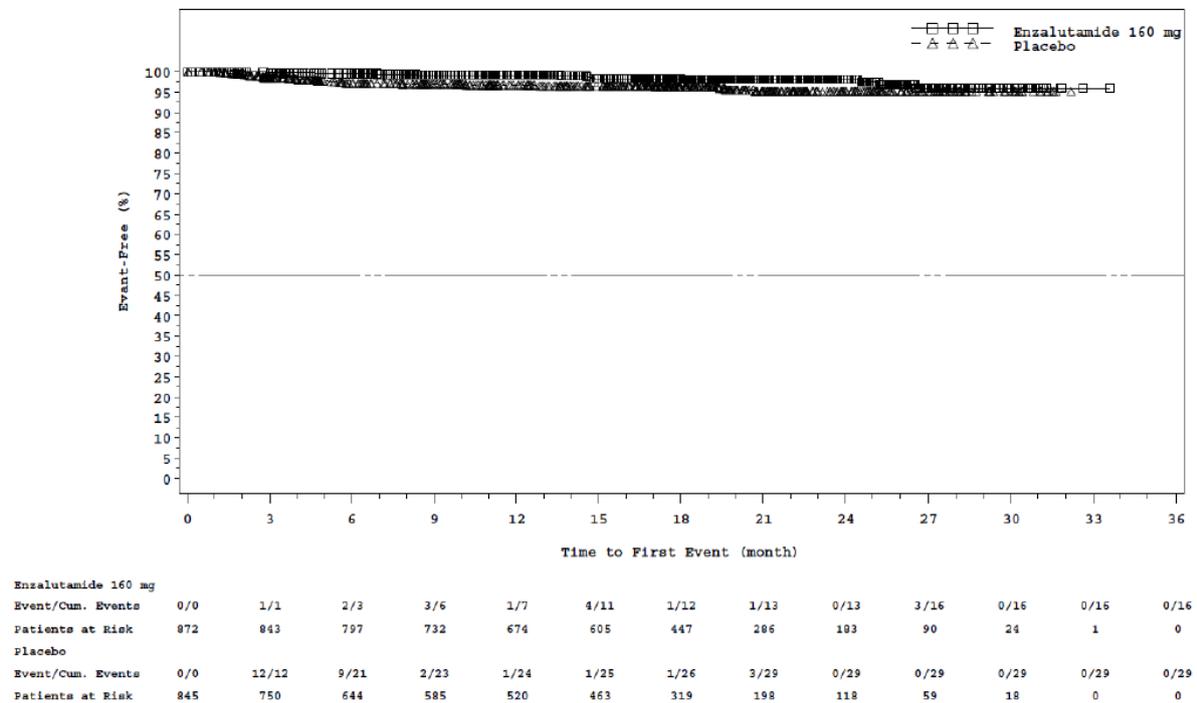
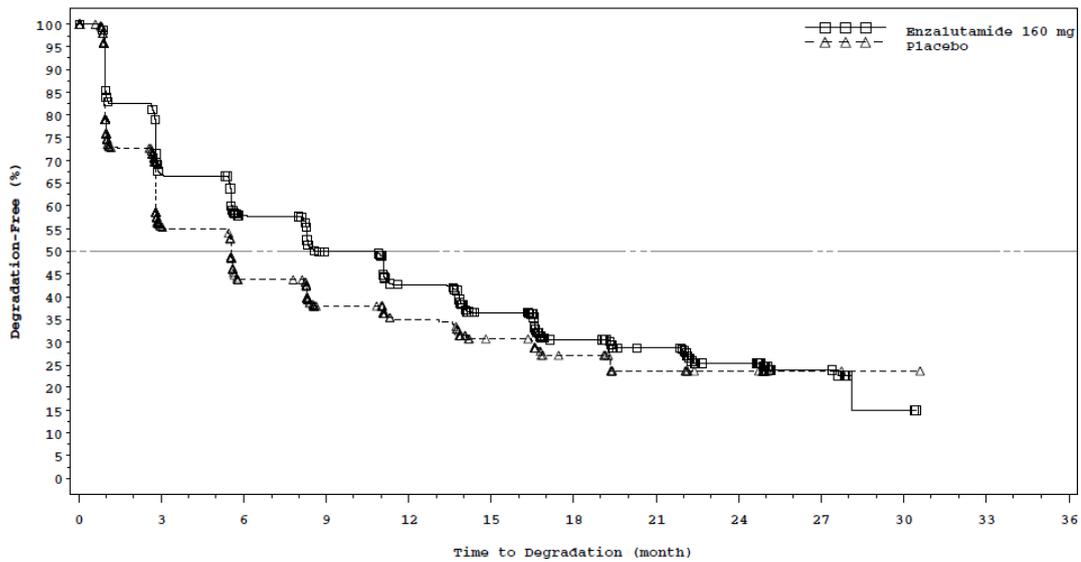


Abbildung 9: Überlebenszeitkurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

Gesundheitsbezogene Lebensqualität



Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	277/277	73/350	58/408	51/459	36/495	29/524	6/530	8/538	2/540	2/542	0/542	0/542
Patients at Risk	872	537	436	353	274	207	118	83	47	20	2	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	317/317	50/367	19/386	7/393	8/401	5/406	3/409	0/409	0/409	0/409	0/409	0/409
Patients at Risk	845	256	161	99	71	47	28	17	12	2	1	0	0

Abbildung 10: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, physisches Wohlbefinden) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

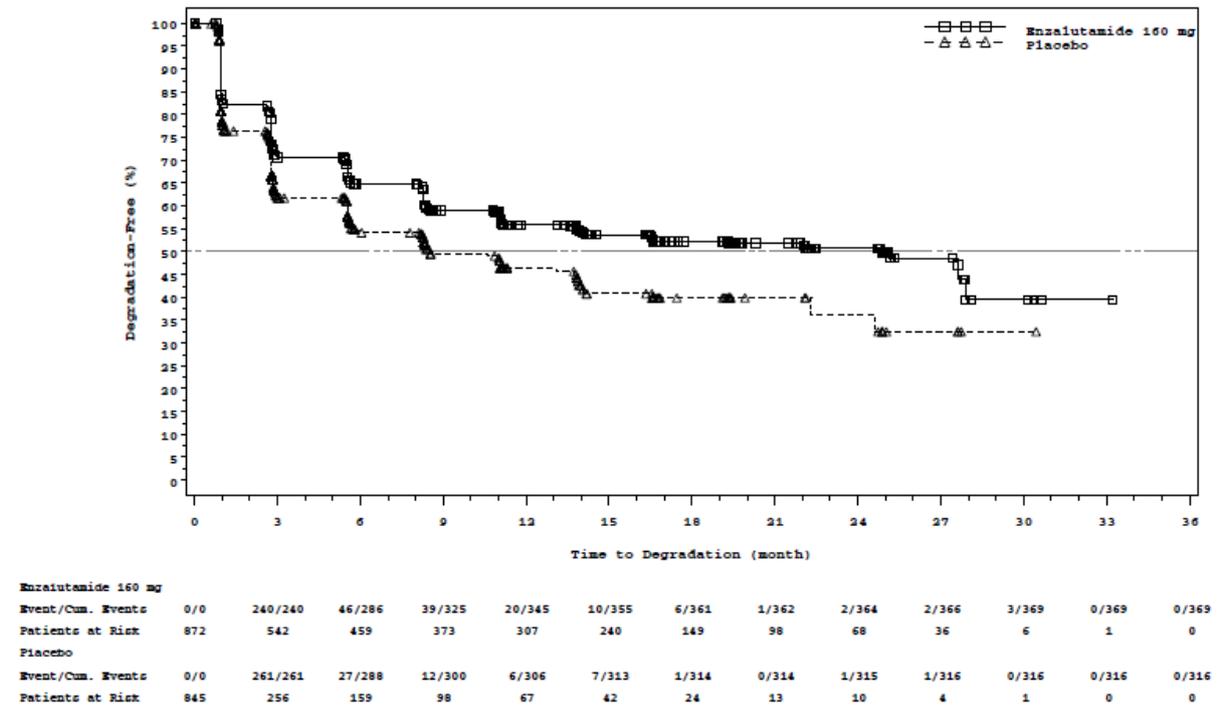


Abbildung 11: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, soziales Wohlbefinden) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

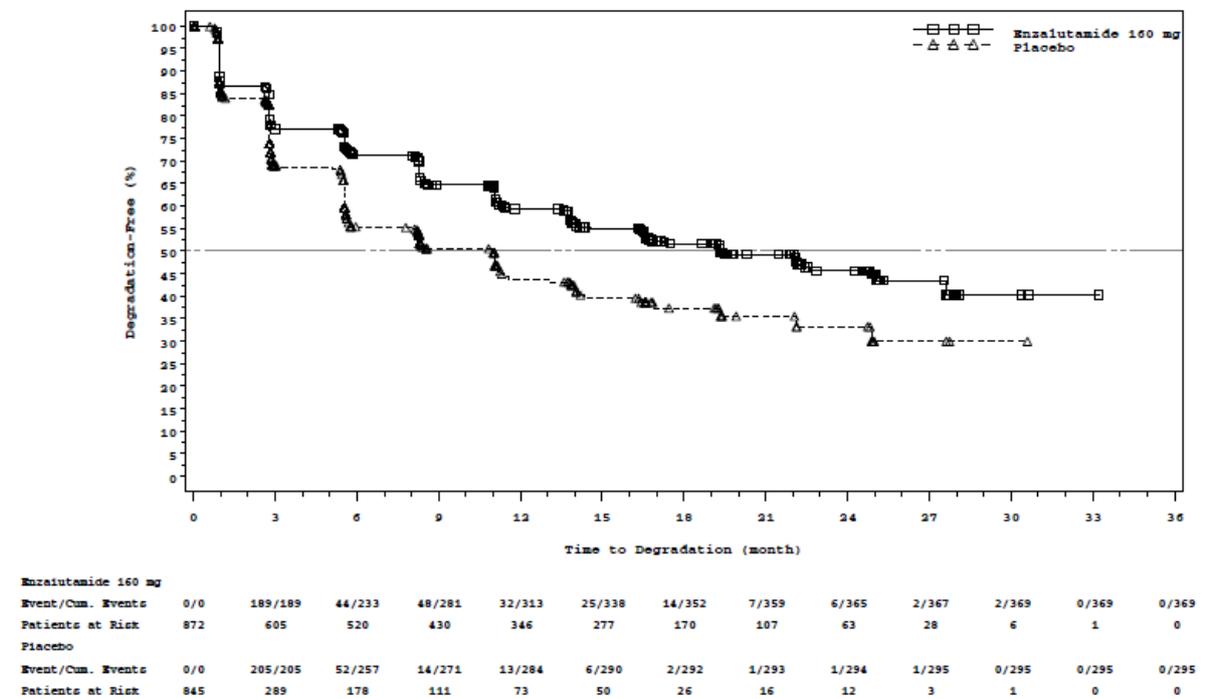


Abbildung 12: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, emotionales Wohlbefinden) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

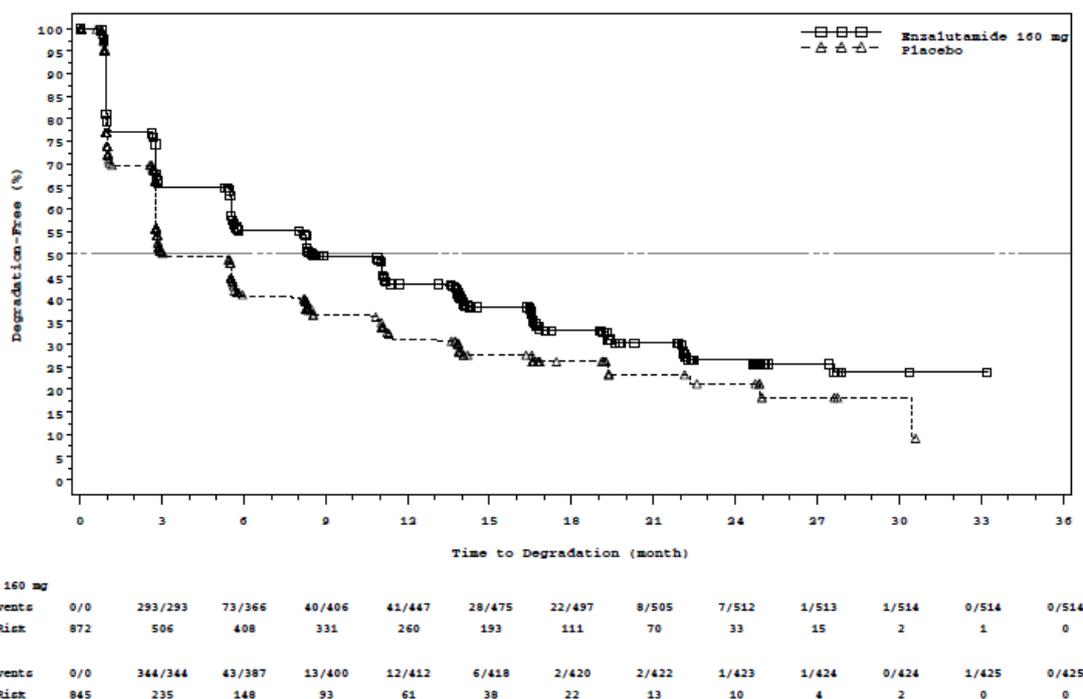


Abbildung 13: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, funktionales Wohlbefinden) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

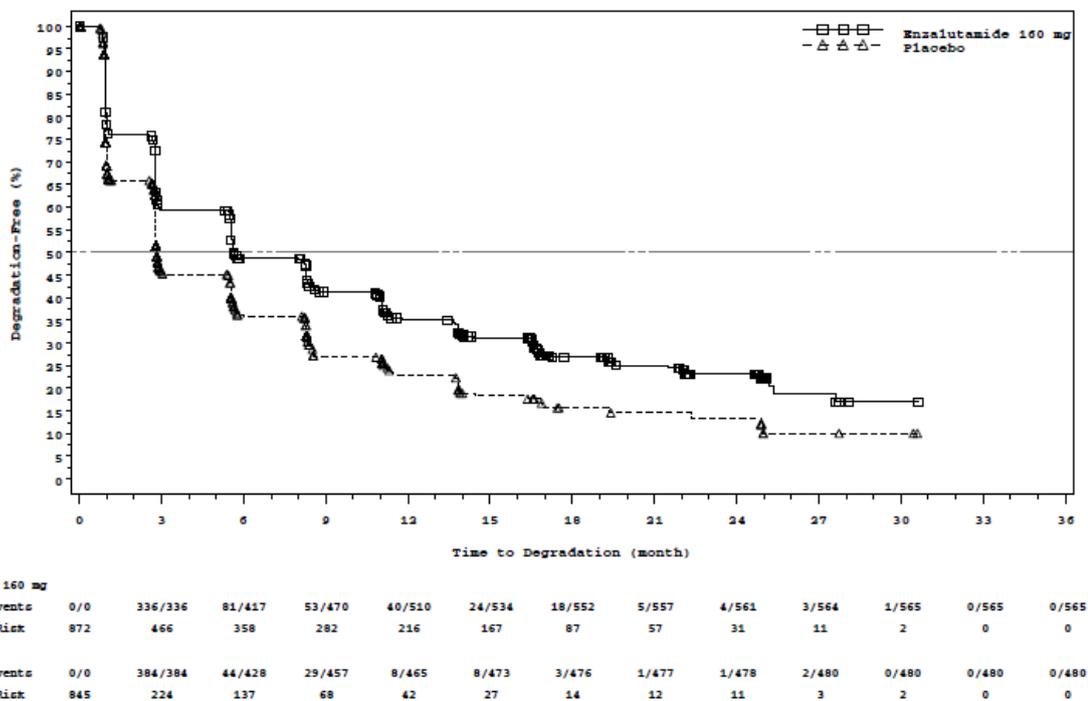


Abbildung 14: Überlebenszeitkurve (Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung nach FACT-P, Prostatakarzinom spezifischer Score) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

Nebenwirkungen

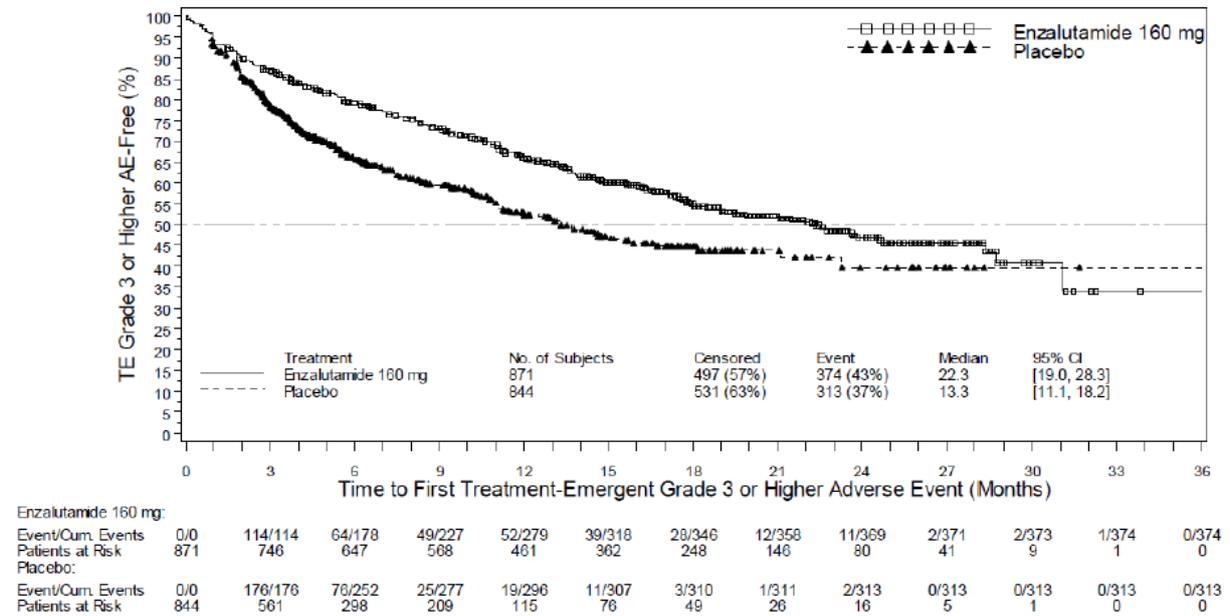


Abbildung 15: Überlebenszeitkurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten schweren UE [CTCAE-Grade ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

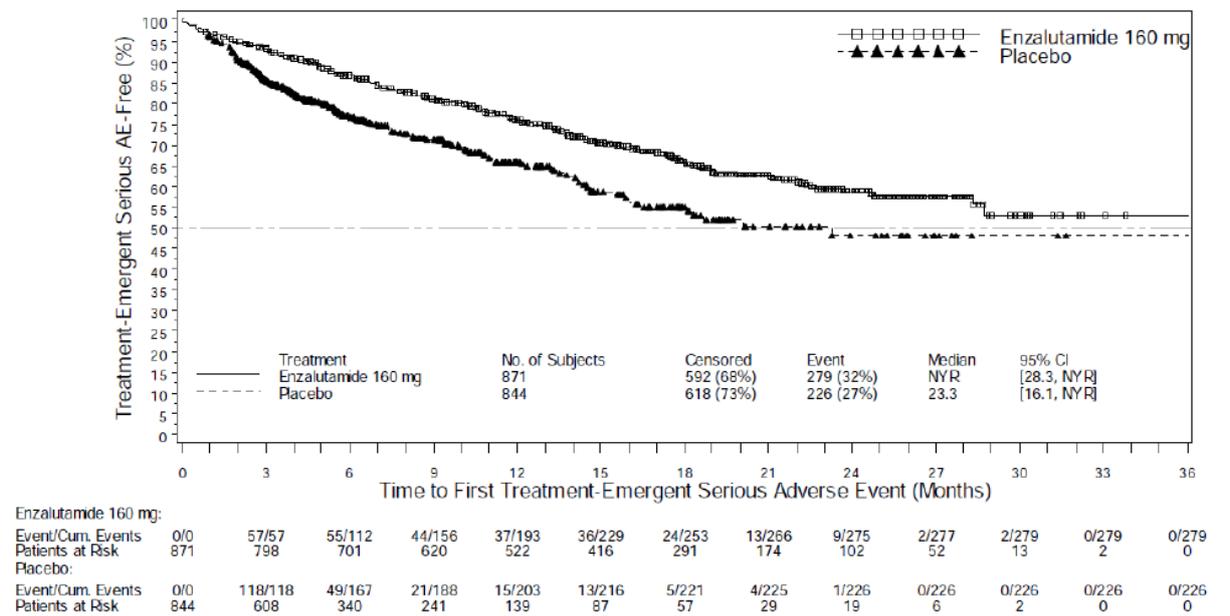
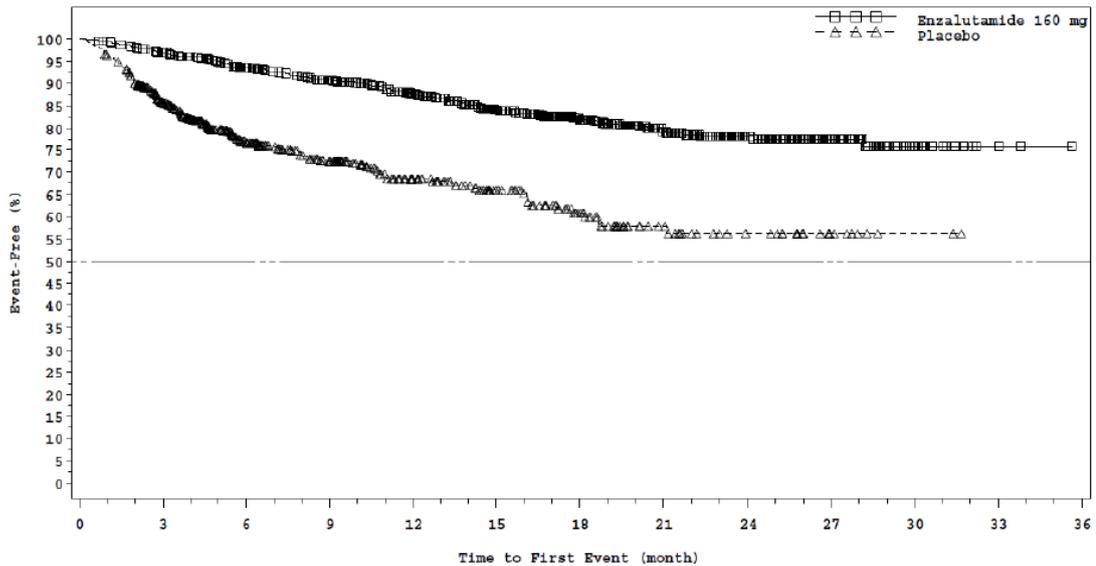
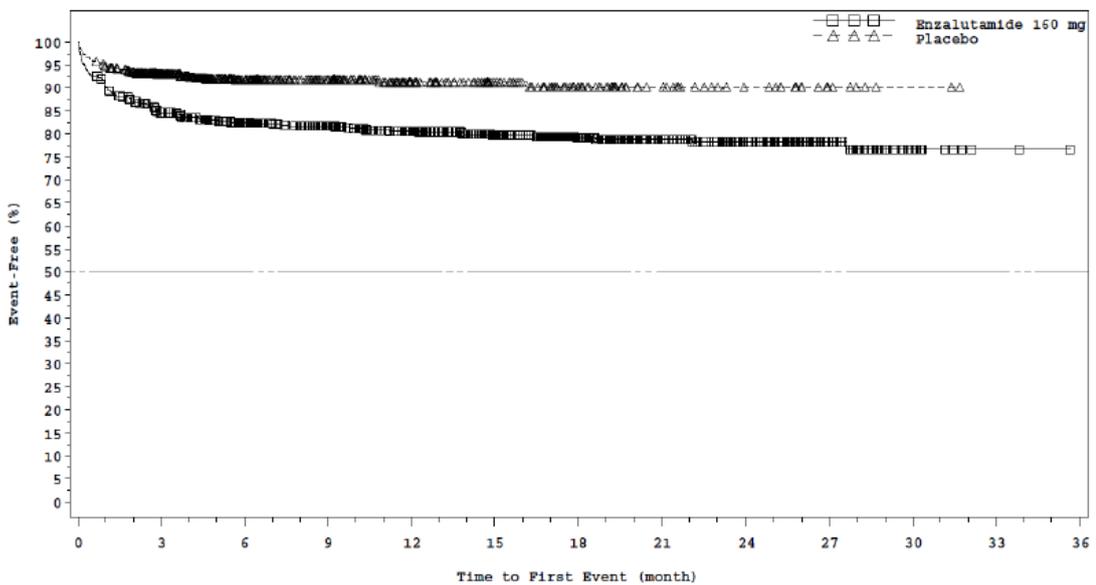


Abbildung 16: Überlebenszeitkurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten SUE) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL



Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	26/26	29/55	22/77	22/99	24/123	10/133	10/143	3/146	1/147	1/148	0/148	0/148
Patients at Risk	871	828	757	700	601	492	358	219	141	75	19	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	117/117	55/172	17/189	11/200	5/205	7/212	3/215	1/216	0/216	0/216	0/216	0/216
Patients at Risk	844	624	362	260	158	106	66	36	22	8	2	0	0

Abbildung 17: Überlebenszeitkurve (Nebenwirkungen: Zeit bis zum Abbruch wegen UE) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

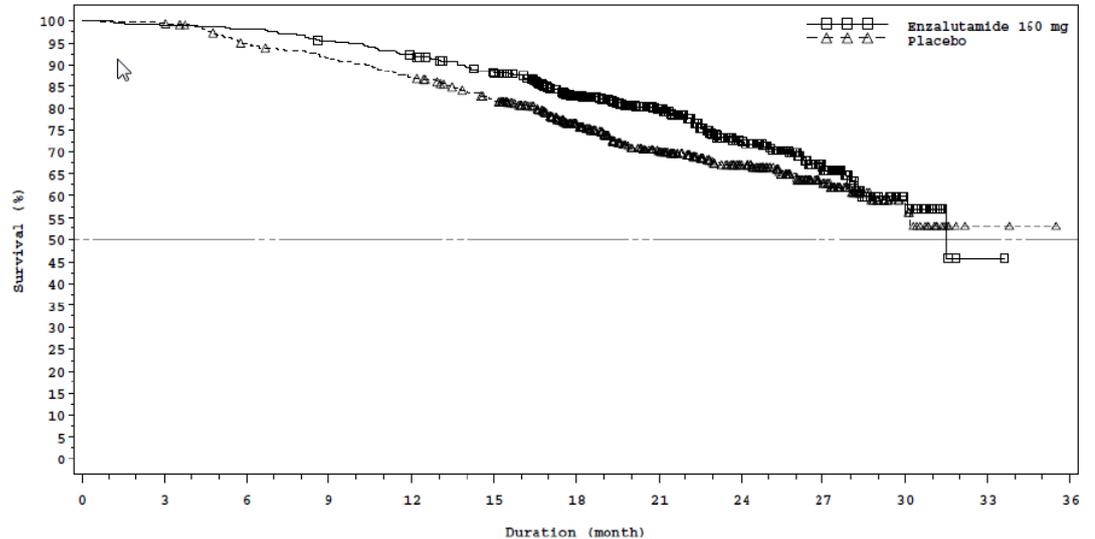


Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	133/133	18/151	6/157	7/164	5/169	2/171	1/172	1/173	0/173	1/174	0/174	0/174
Patients at Risk	871	712	632	570	488	389	274	169	114	58	13	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	58/58	7/65	0/65	1/66	0/66	1/67	0/67	0/67	0/67	0/67	0/67	0/67
Patients at Risk	844	625	354	248	147	97	62	34	21	7	2	0	0

Abbildung 18: Überlebenszeitkurve (Nebenwirkungen: Hitzewallungen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL

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

Mortalität



Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	6/12	14/26	17/43	23/66	27/93	11/104	19/123	10/133	6/139	2/141	0/141
Patients at Risk	555	549	541	528	510	479	369	254	153	83	22	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	26/19	18/47	25/72	28/100	25/125	24/149	9/158	7/165	4/169	1/170	0/170
Patients at Risk	553	550	515	500	475	437	328	226	154	79	20	2	0

Abbildung 19: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL, Alter < 75 Jahre

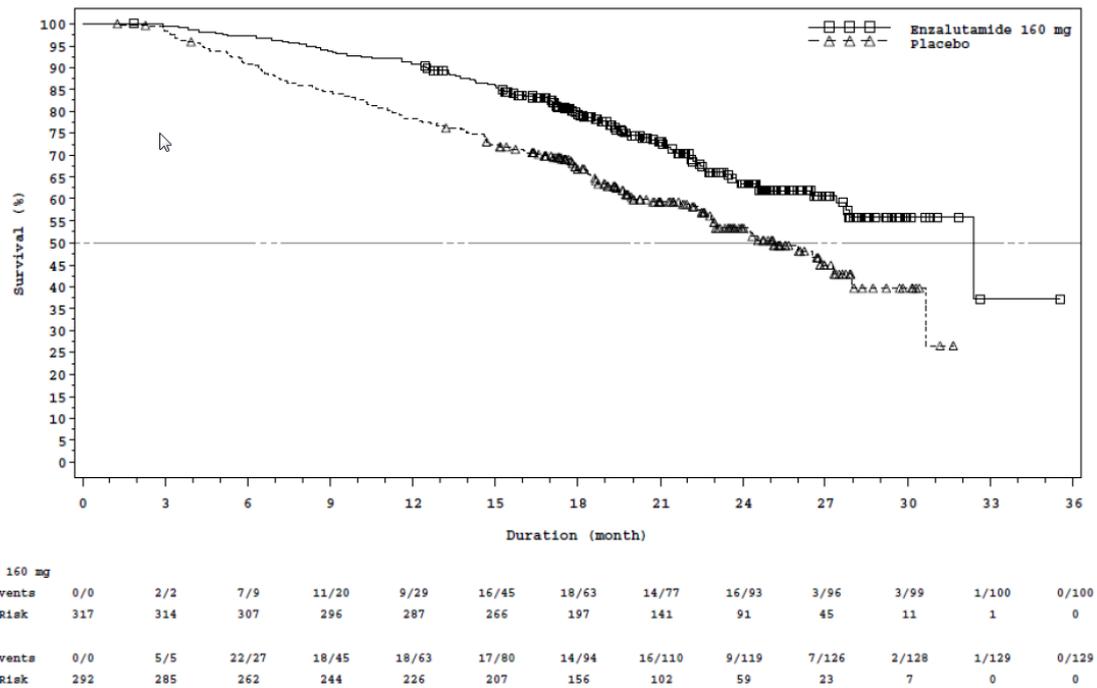


Abbildung 20: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT, Studie PREVAIL, Alter ≥ 75 Jahre

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen

Tabelle 23: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 871	Placebo + ADT N = 844
SOC		
PT		
PREVAIL		
Patienten mit mindestens einem UE	844 (96,9)	787 (93,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	87 (10,0)	86 (10,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	510 (58,6)	438 (51,9)
Übelkeit	201 (23,1)	190 (22,5)
Obstipation	193 (22,2)	145 (17,2)
Diarrhoe	142 (16,3)	119 (14,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	527 (60,5)	400 (47,4)
Ermüdung	310 (35,6)	218 (25,8)
Asthenie	113 (13,0)	67 (7,9)
Ödem peripher	92 (10,6)	69 (8,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	349 (40,1)	228 (27,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	191 (21,9)	117 (13,9)
Sturz	101 (11,6)	45 (5,3)
Untersuchungen	202 (23,2)	162 (19,2)
Gewicht erniedrigt	100 (11,5)	71 (8,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	240 (27,6)	193 (22,9)
Appetit vermindert	158 (18,1)	136 (16,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	555 (63,7)	518 (61,4)
Rückenschmerzen	235 (27,0)	187 (22,2)
Arthralgie	177 (20,3)	135 (16,0)
Schmerz in einer Extremität	102 (11,7)	97 (11,5)
Knochenschmerzen	80 (9,2)	116 (13,7)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	87 (10,0)	73 (8,6)
Erkrankungen des Nervensystems	403 (46,3)	253 (30,0)
Kopfschmerz	91 (10,4)	59 (7,0)
Psychiatrische Erkrankungen	161 (18,5)	99 (11,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	248 (28,5)	228 (27,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	241 (27,7)	175 (20,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 871	Placebo + ADT N = 844
SOC		
PT		
PREVAIL		
Gefäßerkrankungen	302 (34,7)	141 (16,7)
Hitzewallung	157 (18,0)	65 (7,7)
Hypertonie	117 (13,4)	35 (4,1)
ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 871	Placebo + ADT N = 844
SOC		
PT		
PREVAIL		
Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grade ≥ 3)	374 (42,9)	313 (37,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (4,2)	31 (3,7)
Anämie	29 (3,3)	25 (3,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	37 (4,2)	25 (3,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	58 (6,7)	49 (5,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	18 (2,1)	10 (1,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	45 (5,2)	37 (4,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	29 (3,3)	19 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	68 (7,8)	78 (9,2)
Rückenschmerzen	22 (2,5)	25 (3,0)
Knochenschmerzen	12 (1,4)	20 (2,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	52 (6,0)	38 (4,5)
Erkrankungen des Nervensystems	73 (8,4)	53 (6,3)
Rückenmarkskompression	33 (3,8)	24 (2,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	49 (5,6)	68 (8,1)
Gefäßerkrankungen	69 (7,9)	26 (3,1)
Hypertonie	59 (6,8)	19 (2,3)
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUE ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 871	Placebo + ADT N = 844
SOC		
PT		
PREVAIL		
Patienten mit mindestens einem SUE	279 (32,0)	226 (26,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (2,0)	9 (1,1)
Herzerkrankungen	27 (3,1)	18 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (3,1)	16 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (3,7)	27 (3,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (4,4)	28 (3,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (3,6)	18 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	28 (3,2)	32 (3,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	56 (6,4)	37 (4,4)
Metastasenschmerz	17 (2,0)	17 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	57 (6,5)	43 (5,1)
Rückenmarkskompression	28 (3,2)	24 (2,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	39 (4,5)	60 (7,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (2,4)	18 (2,1)
ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige UE, die zum Therapieabbruch geführt haben (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 871	Placebo + ADT N = 844
SOC		
PT		
PREVAIL		
Patienten mit mindestens einem UE, das zum Therapieabbruch geführt hat	148 (17,0)	216 (25,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (0,7)	10 (1,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (1,0)	19 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (2,3)	36 (4,3)
Ermüdung	6 (0,7)	15 (1,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	10 (1,1)	7 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	43 (4,9)	71 (8,4)
Knochenschmerzen	8 (0,9)	27 (3,2)
Rückenschmerzen	19 (2,2)	14 (1,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22 (2,5)	22 (2,6)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (2,9)	32 (3,8)
Rückenmarkskompression	10 (1,1)	16 (1,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (0,6)	18 (2,1)
ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Doehn, Christian	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	ja

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Ehrmann, Udo; Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?