IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 726

Enzalutamid (Prostatakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-80
Version: 1.0
Stand: 26.02.2019

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:
Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:
Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:
19.11.2018

Interne Auftragsnummer:
A18-80

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Bent Müller
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Simone Johner
- Inga Overesch
- Anke Schulz
- Anja Schwalm
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Enzalutamid, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT02003924

Keywords: Enzalutamide, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT02003924

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **vi**
Abbildungsverzeichnis ..... **viii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **ix**
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 **8**
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool **8**
2.3.1 Eingeschlossene Studien 9
2.3.2 Studiencharakteristika 9
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 26
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **28**
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 28
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 31
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien **32**
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers **34**
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1) 34
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A) 34
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A) 34
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung 34
2.7.3.2 Studienpool 35
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A) 35
2.7.4.1 Studiendesign und Population 35
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial 36
2.7.4.3 Ergebnisse 38

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse 38
2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte 38
2.7.4.3.3 Studienergebnisse 45
2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 45
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A) 46
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A) 46
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A) 46
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A) 46
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 46
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 46
2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A) 47
2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 47
2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 47
2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 47
2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 47
3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie 51
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) 51
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 51
3.1.2 Therapeutischer Bedarf 51
3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation 51
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 54
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) 54
3.2.1 Behandlungsdauer 55
3.2.2 Verbrauch 55
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 55
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 55
3.2.5 Jahrestherapiekosten 55
3.2.6 Versorgungsanteile 55

3.3 Konsequenzen für die Bewertung 55
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung 57
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete 57
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 57
4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen 57
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 58
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 58
5 Literatur 60
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven 63
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen 71
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) 81

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enzalutamid 3
Tabelle 3: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enzalutamid 8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Abwartendes Vorgehen + ADT 9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 11
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 13
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 15
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 16
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 17
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 18
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 19
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 21
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 23
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 27
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + ADT vs. abwartendem Vorgehen + ADT 29
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT 31
Tabelle 19: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 32
Tabelle 20: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 57
Tabelle 21: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation 57
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient 58

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 71
Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 75
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo +ADT 76
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 77

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, 2. Datenschnitt (31.05.2018)..... 63
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3); Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT..... 63
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3); Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 64
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore); Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 64
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore); Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 65
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 65
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 66
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 66
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 67
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 67
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 68
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitabnahme (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 68
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 69
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Harnwegsinfektionen (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 69
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sturz (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT..... 70

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BICR	Blinded Independent Central Review
BMI	Body-Mass-Index
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CRPC	Castration-resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC QLQ-PR25	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate25
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EWB	Emotional Wellbeing (emotionales Wohlbefinden)
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FWB	Functional Wellbeing (funktionales Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	Luteinizing-Hormon-Releasing-Hormon (Luteinisierungshormon freisetzendes Hormon)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MFS	Metastasis-free Survival (metastasenfreies Überleben)
MID	Minimal important Difference (kleinster relevanter Unterschied)
MRT	Magnetresonanztomografie
nmCRPC	Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
PSA	prostataspezifisches Antigen
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physical Wellbeing (physisches Wohlbefinden)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid Tumors

Abkürzung	**Bedeutung**
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effect
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social Wellbeing (soziales / familiäres Wohlbefinden)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	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 des Wirkstoffs Enzalutamid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.11.2018 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls 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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ 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: ▪ 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: ▪ 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	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen 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 des Wirkstoffs Enzalutamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.11.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC).

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enzalutamid

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid bei Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC) wird die Studie PROSPER eingeschlossen.

Studiendesign

Die Studie PROSPER ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit ADT und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC. Insgesamt wurden 1401 Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 in beide Studienarme randomisiert.

Die Behandlung der Patienten erfolgte nach den Vorgaben der Fachinformation für Enzalutamid in der hier vorliegenden Indikation. Die Patienten mussten in der Studie zusätzlich zu ihrer Studienmedikation die ADT beibehalten. Diese war entweder eine medikamentöse Kastration mittels Gonadotropin freisetzendem Hormon (GnRH)-Agonist oder -Antagonist oder eine vorangegangene bilaterale Orchiektomie. Die Patienten wurden behandelt bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Chemotherapie, der Anwendung von Androgenrezeptorinhibitoren oder anderen Prüfsubstanzen oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der beiden Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) für die weiteren Endpunkte als hoch angesehen.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Stärkster Schmerz

Der Endpunkt stärkster Schmerz wurde anhand des Item 3 des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) ausgewertet. Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt stärkster Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerz

Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde mittels der Items 9a–g des BPI-SF erhoben. Es zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich auf Basis der Mittelwertvergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-P erhoben. Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Erkrankungen der Niere und Harnwege (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Harnwegsinfektionen (bevorzugter Begriff [PT], UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) und Harnwegsinfektionen (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gleason Score vor. Daraus ergibt sich für Patienten mit einem Gleason Score ≤ 7 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT, für Patienten mit einem Gleason Score ≥ 8 liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Appetitabnahme (PT, UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs), Sturz (PT, UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Appetitabnahme (PT, UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) und Sturz (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Appetitabnahme (PT, UEs) und Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT.

Für den Endpunkt Sturz liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patienten ≥ 75 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT, für Patienten < 75 Jahre liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich sowohl positive wie auch negative Effekte für Enzalutamid (zum Teil nur in Subgruppen) in der Kategorie Nebenwirkungen. Es ist dabei fraglich, ob die positiven Effekte für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege bzw. Harnwegsinfektionen bei einem Vergleich von Enzalutamid mit Placebo tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind oder nicht eher den Progress der Grunderkrankung darstellen. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Ungeachtet dessen relativieren sich die positiven und negativen Effekte für Enzalutamid in der Gesamtschau.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden, konventionellen ADT, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Enzalutamid.

Tabelle 3: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon		

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 abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC).

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enzalutamid

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand 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 (Stand zum 05.10.2018)
- bibliografische Recherche zu Enzalutamid (letzte Suche am 01.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu Enzalutamid (letzte Suche am 05.10.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Enzalutamid (letzte Suche am 04.12.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: 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)**
MDV3100-14 (PROSPER[b])	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

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

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
PROSPER	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit nicht metastasiertem kastrations-resistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	Enzalutamid + ADT (N = 933) Placebo + ADT (N = 468)	Screening: bis zu 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis Krankheitsprogression (bzw. nach der Progression solange der Patient nach Ansicht des Prüfarztes von der Behandlung profitierte), Beginn einer Chemotherapie oder Anwendung von Androgenrezeptorinhibitoren oder Präparaten in klinischer Untersuchung, oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Patienten Beobachtung[b]: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	254 Zentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Hongkong, Italien, Kanada, Korea, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Serbien, Singapur, Slowakei, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, USA 11/2013–laufend 1. Datenschnitt: 28.06.2017 2. Datenschnitt: 31.05.2018 (nur Gesamtüberleben)	primär: metastasenfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.
ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	**Enzalutamid + ADT**	**Placebo + ADT**
PROSPER	Enzalutamid 160 mg täglich oral + ADT[a] Dosisunterbrechung oder -reduktion auf 120 mg oder 80 mg täglich beim Auftreten von Nebenwirkungen erlaubt	Placebo oral + ADT[a]
	Vor-und Begleitbehandlung <u>Erlaubte Vorbehandlung:</u> ▪ ADT mit GnRH-Agonist oder -Antagonist ▪ bilaterale Orchiektomie <u>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</u> ▪ zytotoxische Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms, Aminoglutethimid, Ketoconazol, Abirateronacetat oder Enzalutamid ▪ Prüfsubstanz, die die Androgensynthese oder den Androgenrezeptor hemmt ▪ Hormontherapie (z. B. Androgenrezeptorinhibitoren, Östrogene, 5-α Reduktase-Inhibitoren), biologische Therapien für Prostatakarzinom oder Prüfsubstanz innerhalb 4 Wochen vor Studienbeginn <u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u> ▪ Bisphosphonate oder Denosumab in stabiler Dosis ≥ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Vitamin D, Kalzium ▪ Wirkstoffe zur Senkung der Krampfschwelle <u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u> ▪ zytotoxische Chemotherapie, Androgenrezeptorinhibitoren, andere Prüfsubstanzen ▪ Initiierung von Bisphosphonaten und anderen knochengerichteten Wirkstoffen vor der Entwicklung von Knochenmetstasen <u>Nur in Ausnahmefällen erlaubt:</u> ▪ CYP3A4-Induktoren (z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus, Tacrolimus), CYP2C9-Induktoren (z. B. Phenytoin, Warfarin), CYP2C19-Induktoren (z. B. S-Mephenytoin), CYP2C8-Induktoren (z. B. Gemfibrozil)	

a: außer Patienten mit bilateraler Orchiektomie in der Vorgeschichte
ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP: Zytochrome; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Studiendesign

Die Studie PROSPER ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit ADT und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC. Das Vorliegen eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms wurde definiert über eine Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monaten.

Insgesamt wurden 1401 Patienten eingeschlossen und stratifiziert nach der Anwendung von knochengerichteten Wirkstoffen zu Studienbeginn (ja / nein) und der PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate / ≥ 6 Monate), in einem Verhältnis von 2:1, in beide Studienarme randomisiert.

Die Behandlung der Patienten erfolgte nach dem Schema beschrieben in Tabelle 7 und entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Enzalutamid in der hier vorliegenden Indikation [3]. Die Patienten mussten in der Studie zusätzlich zu ihrer Studienmedikation die ADT beibehalten. Diese war entweder eine medikamentöse Kastration mittels Gonadotropin freisetzendem Hormon (GnRH)-Agonist oder -Antagonist oder eine vorangegangene bilaterale Orchiektomie. Die Patienten wurden behandelt bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Chemotherapie, der Anwendung von Androgenrezeptorinhibitoren oder anderen Prüfsubstanzen oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Unter bestimmten Bedingungen war eine Weiterbehandlung der Patienten auch nach Progression nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt.

Im Enzalutamid-Arm erhielten zum 1. Datenschnitt (28.06.2017) 14,9 % der Patienten eine Folgetherapie, im Placeboarm 47,7 %. Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gab es keine Einschränkungen. Die in der Studie verabreichten häufigsten Folgetherapien waren Docetaxel (7,6 % bzw. 20 %) und Abirateron (7,0 % bzw. 28 %). Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Die Studie PROSPER ist noch laufend, bisher liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- 1. Datenschnitt (28.06.2017): geplante Auswertung des primären Endpunkts MFS nach ca. 440 Ereignissen, Auswertungen zu allen Endpunkten
- 2. Datenschnitt (31.05.2018): geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ca. 285 Ereignissen, Auswertungen nur zum Endpunkt Gesamtüberleben

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden somit für den Endpunkt Gesamtüberleben die Auswertungen des 2. Datenschnitts betrachtet, für alle übrigen Endpunkte die Auswertungen des 1. Datenschnitts.

Der finale Datenschnitt für Gesamtüberleben ist mit dem Erreichen von ca. 596 Todesfällen geplant.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT bestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das abwartende Vorgehen operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, welche insbesondere die Diagnostik der Krankheitsprogression umfasst. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie [4] soll in der Nachsorge die Anwendung von Bildgebung

(wie Knochenszintigraphie, Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT), Röntgen) nicht routinemäßig erfolgen. Die Indikation zur Anwendung von Bildgebung soll gezielt mit einer konkreten Fragestellung vorgenommen werden und nur dann zur Anwendung kommen, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind. Als Indikationen zur Bildgebung werden z. B. Änderungen des klinischen Zustandes (Symptomzunahme, Änderung des Allgemeinzustandes), die unter Umständen weitere Behandlungen erfordern können genannt. In der Studie PROSPER fanden für die Patienten beider Behandlungsarme regelmäßige Visiten im Abstand von 16 Wochen statt. Bei diesen Visiten wurden die Patienten unter anderem radiografisch auf Metastasen untersucht (mittels CT oder MRT und Knochenszintigraphie). Solch eine regelmäßige radiografische Untersuchung, wie sie während der Behandlung in der Studie PROSPER stattgefunden hat, ist laut S3-Leitlinie nicht vorgesehen. Jedoch fanden die Untersuchungen in mit 4 Monaten recht großen Abständen statt und im Falle des Verdachts auf Krankheitsprogression konnten bereits früher radiografische Untersuchungen vorgenommen werden. Somit wird trotz dieser Abweichung von der Empfehlung der S3-Leitlinie das diagnostische Vorgehen in der Studie PROSPER als sachgerecht angesehen.

Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
PROSPER	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 16 Wochen bis zum Tod
Morbidität	
Schmerz (BPI-SF)	bis 30 Tage nach Behandlungsende und danach für Patienten ohne Progression alle 16 Wochen bis zum Tod[a]
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	bis 30 Tage nach Behandlungsende und danach für Patienten ohne Progression alle 16 Wochen bis zum Tod[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	bis 30 Tage nach Behandlungsende und danach für Patienten ohne Progression alle 16 Wochen bis zum Tod[a]
Nebenwirkungen	bis 30 Tagen nach Behandlungsende

a: Die geplante Nachbeobachtung alle 16 Wochen bis zum Tod wurde nur für Patienten durchgeführt, welche ihre Visiten in der Klinik wahrnahmen.

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Lediglich für Patienten, die noch keinen Krankheitsprogress hatten, wurden auch über 30 Tage nach Behandlungsende hinaus Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben und auch nur dann, wenn sie für die Nachbeobachtungsvisiten in die Klinik gekommen sind. Dies trifft entsprechend der Angaben in Modul 5 zu jedem Erhebungszeitpunkt auf weniger als 40 Patienten pro Behandlungsarm zu.

Damit liegen für die weitere Nachsorgestrategie der Patienten, die auch Bestandteil der Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen ist, nur unzureichend Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Damit werden die Auswirkungen von Folgetherapien, die integraler Bestandteil des abwartenden Vorgehens (als Konsequenz der Beobachtung) sind, nicht ausreichend erfasst sind. Bei Patienten des Vergleichsarms trat eine Krankheitsprogression deutlich früher auf als im Interventionsarm. Somit wurde bei Patienten im Vergleichsarm auch deutlich früher eine Folgetherapie durchgeführt, welche Auswirkungen auf die patientenrelevanten Endpunkte haben. Inwiefern sich die Unterschiede in den Behandlungsarmen in Bezug auf die Durchführung von Folgetherapien auch in den Ergebnissen zu Nebenwirkungen, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln würde, ist unklar.

Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – für alle Patienten über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie **Charakteristika** **Kategorie**	**Enzalutamid + ADT**	**Placebo + ADT**
Studie PROSPER	N = 933	N = 468
Alter [Jahre], MW (SD)	73,8 (7,83)	72,9 (7,63)
Region, n (%)		
Nordamerika	141 (15,1)	63 (13,5)
Europa	458 (49,1)	232 (49,6)
restliche Welt	334 (35,8)	173 (37,0)
Gleason Score bei Diagnose, n (%)		
2–4	21 (2,3)	12 (2,6)
5–7	491 (52,6)	230 (49,1)
8–10	381 (40,8)	207 (44,2)
k. A.	40 (4,3)	19 (4,1)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	747 (80,1)	382 (81,6)
1	185 (19,8)	85 (18,2)
≥ 2	0 (0)	0 (0)
k. A.	1 (0,1)	1 (0,2)
Zeit von der Diagnose bis zur Randomisierung [Monate]		
Median [Min; Max]	90,4 [2,2; 381,8]	86,8 [2,2; 275,7]
Anwendung von knochengerichteten Wirkstoffen zu Studienbeginn, n (%)	105 (11,3)	48 (10,3)
Orchiektomie, n (%)	119 (12,8)	62 (13,2)
Endokrine Therapie, n (%)	807 (86,8)	405 (87,1)
Leuprorelin	399 (42,9)	185 (39,8)
Goserelin	253 (27,2)	136 (29,2)
Triptorelin	141 (15,2)	77 (16,6)
Degarelix	53 (5,7)	20 (4,3)
Therapieabbruch	296 (31,7)	289 (61,8)
Studienabbruch[a]		
während Behandlungsphase	k. A.	k. A.
während Nachbeobachtung	125 (13,4)	81 (17,3)

a: einschließlich Studienabbruch aufgrund von Tod

ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind zwischen den Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt, zu einem Großteil aus

Europa (49 %) und das Prostatakarzinom war im Median bereits etwa 7 Jahre vor der Randomisierung diagnostiziert. Bei den meisten Patienten wurde die Androgendeprivation durch eine medikamentöse Kastration mittels einer Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten umgesetzt (87 %) und nur bei einem kleinen Teil (13 %) durch eine vorangegangene Orchiektomie.

Nachbeobachtung

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Enzalutamid + ADT**	**Placebo + ADT**
PROSPER	N = 930	N = 465
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	18,4 [0,0; 41,9]	11,1 [0,0; 42,8]
Mittelwert (SD)	18,8 (10,7)	13,2 (9,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	21,8 [0,0; 41,4]	18,7 [0,0; 41,9]
Mittelwert (SD)	20,0 (10,5)	19,6 (10,4)
Morbidität	k. A	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A	
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	18,0 [0,0; 41,9]	11,1 [0,0; 42,8]
Mittelwert (SD)	18,5 (10,7)	13,2 (9,0)

k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

In der Studie PROSPER ist die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm (18,4 vs. 11,1 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den beiden Studienarmen hingegen ähnlich (21,8 vs. 18,7 Monate), da dieser nach Behandlungsende bis zum Tod beobachtet wurde. Die mediane Beobachtungsdauer für Nebenwirkungen ist wiederum im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm (18,0 vs. 11,1 Monate). Da Nebenwirkungen nur 30 Tage nach Behandlungsende erhoben wurden, ist eine verkürzte Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen im Vergleichsarm durch ein früheres Behandlungsende (v. a. durch frühere Krankheitsprogression) in diesem Arm zu erklären. Es bleibt allerdings unklar, warum sich die geplante Nachbeobachtungsdauer für Nebenwirkungen von 30 Tagen, nicht in der medianen Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen widerspiegelt.

Für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen Angaben zu den Beobachtungszeiten. Es ist jedoch davon auszugehen, dass analog zu der Beobachtung der Nebenwirkungen, sich auch die Beobachtungsdauern der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den Armen unterscheiden. Zwar war geplant die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität alle 16 Wochen bis zum Tod zu erheben, allerdings nur für Patienten ohne Progression und nur für Patienten die zur Nachbeobachtung auch in die Klinik kamen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
PROSPER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PROSPER 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 2.7.4.3.2):

- Mortalität

  Gesamtüberleben
- Morbidität
  - stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3)
  - Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g)
  - Gesundheitszustand (gemessen anhand der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D])

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) Gesamtscore
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	**Endpunkte**								
	Gesamtüberleben	**Morbidität: stärkster Schmerz (BPI-SF, Item 3)**	**Morbidität: Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF, Items 9a–g)**	**Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)**	**SUEs**	**Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)**	**Abbruch wegen UEs**	**Spezifische UEs[a]**
PROSPER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Gefäßerkrankungen (SOC)“, „Harnwegsinfektionen (PT)“, „Sturz (PT)“, „Appetitabnahme (PT)”, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)”.

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 Cancer Therapy – Prostate; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Morbidität: stärkster Schmerz (BPI-SF, Item 3)	Morbidität: Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF, Items 9a–g)	Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs[a]
PROSPER	N	N	H[b, c]	H[c, d]	H[c, d]	H[b, c]	H[c]	H[c]	N	H[c]

a: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Gefäßerkrankungen (SOC)“, „Harnwegsinfektionen (PT)“, „Sturz (PT)“, „Appetitabnahme (PT)”, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“ und „Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)”.
b: > 10 % der randomisierten Patienten wurden wegen fehlender Werte nicht in die Analyse eingeschlossen
c: potenziell informative Zensierung bzw. unvollständige Beobachtung bei unterschiedlichem Abbruchverhalten zwischen den Behandlungsarmen
d: unklarer Anteil von nicht in die Analyse eingeschlossenen Patienten
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 Cancer Therapy – Prostate; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs wird als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für alle weiteren Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Im Folgenden werden die Gründe erläutert.

Für die Erhebung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zwischen den Studienarmen starke Diskrepanzen in den Rücklaufquoten der Fragebogen vor. Diese Diskrepanzen lassen sich hauptsächlich durch eine stark unterschiedliche Anzahl an Progressionsereignissen und damit unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Armen erklären. Zwar war mit dem Abbruch der Behandlung die Erhebung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht zwangsläufig beendet, jedoch fand eine

Langzeitbeobachtung dieser Endpunkte nur für solche Patienten ohne Progression statt, die auch nach Behandlungsende ihre Visiten in der Klinik wahrnahmen. Des Weiteren wurden für die Analysen zu dem Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (FACT-P) nur Patienten berücksichtigt, für welche zu Studienbeginn und einen weiteren Zeitpunkt Daten erhoben wurden. Damit fehlen > 10 % der eingeschlossenen Patienten in der Auswertung. Für die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ist der Anteil der in der Auswertung fehlenden Patienten unklar, dürfte aber ebenfalls > 10 % betragen. Diese Punkte resultieren in einem hohen Verzerrungspotenzial für die Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P).

Die Nebenwirkungen wurden nach Behandlungsende einmalig nach 30 Tagen erhoben. Die schon erwähnten Diskrepanzen in den Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen, hauptsächlich begründet durch Unterschiede in den Progressionsereignissen zwischen den Behandlungsarmen, führen potenziell zu einer informativen Zensierung. Das Verzerrungspotenzial wird daher für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und spezifische UEs als hoch eingeschätzt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für alle genannten Endpunkte als niedrig beurteilt.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Enzalutamid + ADT mit Placebo + ADT bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
Studie PROSPER					
Mortalität[c]					
Gesamtüberleben	933	n. e. [49,9; n. e.] 184 (19,7)	468	n. e. [49,4; n. e.] 104 (22,2)	0,83 [0,65; 1,06]; 0,134
Morbidität					
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)[d]	839	18,5 [18,3; 22,1] 390 (41,8)	415	18,5 [14,8; 25,8] 165 (35,3)	0,98 [0,82; 1,18]; 0,838
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-P					
Gesamtscore[e]	839	11,1 [11,0; 14,7] 499 (53,5)	415	11,1 [11,1; 14,7] 226 (48,3)	0,97 [0,82; 1,14]; 0,700
physisches Wohlbefinden (PWB) (ergänzend dargestellt)[f]	839	7,9 [7,5; 11,1] 538 (57,7)	415	11,5 [11,1; 14,8] 206 (44,0)	-
soziales Wohlbefinden (SWB) (ergänzend dargestellt)[f]	839	18,4 [14,8; 22,2] 398 (42,7)	415	14,8 [11,1; 18,6] 187 (40,0)	-
emotionales Wohlbefinden (EWB) (ergänzend dargestellt)[f]	839	25,8 [22,0; 29,4] 359 (38,5)	415	18,4 [14,7; 18,6] 173 (37,0)	-
funktionales Wohlbefinden (FWB) (ergänzend dargestellt)[f]	839	11,0 [7,5; 11,1] 534 (57,2)	415	11,1 [10,7; 14,6] 229 (48,9)	-
PCS (ergänzend dargestellt)[f]	839	7,8 [7,5; 11,1] 549 (58,8)	415	7,7 [7,4; 11,1] 264 (56,4)	-
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)[g]	930	1,0 [0,9; 1,4] 806 (86,7)	465	2,9 [1,9; 3,6] 359 (77,2)	-
SUEs[g]	930	n. e. [38,4; n. e.] 206 (22,2)	465	n. e. [32,9, n. e.] 82 (17,6)	0,90 [0,70; 1;17]; 0,444
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[g]	930	n. e. [34,1; n. e.] 280 (30,1)	465	33,1 [26,9; n. e.] 107 (23,0)	1,06 [0,85; 1,33]; 0,614
Abbruch wegen UEs[g]	930	n. e. [n. e.; n. e.] 80 (8,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 31 (6,7)	1,00 [0,66; 1,52]; 0,998

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[b]**
spezifische UEs					
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 46 (4,9)	465	n. e. [36,8; n. e.] 36 (7,7)	0,44 [0,28; 0,69]; < 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (4,0)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (1,3)	2,40 [1,01; 5,71]; 0,041
Fatigue[f] (PT, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 27 (2,9)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 3 (0,6)	3,75 [1,13; 12,42]; 0,020
Appetitabnahme (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 89 (9,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 18 (3,9)	2,21 [1,33; 3,67]; 0,002
Gefäßerkrankungen (SOC, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 244 (26,2)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 71 (15,3)	1,59 [1,22; 2,07]; < 0,001
Harnwegsinfektionen (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 38 (4,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 30 (6,5)	0,46 [0,28; 0,74]; 0,001
Sturz (PT, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 106 (11,4)	465	n. e. [36,8; n. e.] 19 (4,1)	2,01 [1,23; 3,28]; 0,005

a: Laut Modul 5 gehen in die Ereigniszeitanalysen des Item 3 des BPI-SF und die des FACT-P nur Patienten ein, für die zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren Zeitpunkt Werte erhoben wurden.
b: Cox-PH-Modell und Log-Rang-Test. Beide stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit und Gebrauch von knochengerichteten Wirkstoffen.
c: Für das Gesamtüberleben wurden Daten vom 2. Datenschnitt (31.05.2018) herangezogen. Für alle weiteren Endpunkte wurden Daten vom 1. Datenschnitt (28.06.2017) herangezogen.
d: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte
e: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
f: Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 3 Punkte
g: ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden
f: Fatigue entspricht der deutschen Übersetzung des PT Ermuedung nach MedDRA.

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PCS: prostatakarzinomspezifische Subskala des FACT-P; PH: Proportional Hazards; PSA: prostataspezifisches Antigen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT			Placebo + ADT			Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung zu Woche 97 MW[b] (SE)	N[a]	Werte Studienbeginn MW (SE)	Änderung zu Woche 97 MW[b] (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert[b]
Studie PROSPER							
Morbidität							
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6) (ergänzend dargestellt)[c]	839	k. A.	0,49 (0,1)	415	k. A.	0,55 (0,16)	−0,06 [−0,40; 0,29] k. A.
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g)[c]	839	k. A.	0,65 (0,1)	415	k. A.	0,85 (0,16)	−0,20 [−0,53; 0,13]; k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)[d]	836	k. A.	−4,57 (0,91)	414	k. A.	−5,29 (1,47)	0,72 [−2,30; 3,75]; 0,639

a: Anzahl der Patienten, die mindestens einen Wert zu Studienbeginn und einen weiteren erhobenen Wert vorweisen.
b: Mittelwert pro Arm, Effekt, KI und p-Wert: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM)
c: Eine positive Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verschlechterung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
d: Eine negative Änderung von Studienbeginn zu Studienende bedeutet eine Verschlechterung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs maximal Hinweise, für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Der pU legt im Dossier außerdem eine Publikation zur Validierung des MFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben vor. Diese Daten sind jedoch nicht geeignet, die Validität von MFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung MFS nicht als valides Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.9.4).

Morbidität

stärkster Schmerz

Der Endpunkt Schmerz wurde anhand des Item 3 des BPI-SF ausgewertet. Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Beeinträchtigung durch Schmerz

Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde mittels der Items 9a–g des BPI-SF erhoben. Es zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der EQ-5D VAS, zeigt sich auf Basis der Mittelwertvergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung um ≥ 7 mm und ≥ 10 mm) für diesen Endpunkt heranzieht. Aus diesen Ergebnissen leitet der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-P erhoben. Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, welcher auf Basis der Auswertungen zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Erkrankungen der Niere und Harnwege (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Harnwegsinfektionen (bevorzugter Begriff [PT], UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) und Harnwegsinfektionen (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gleason Score vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Daraus ergibt sich für Patienten mit einem Gleason Score ≤ 7 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT, für Patienten mit einem Gleason Score ≥ 8 liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen leitet der pU auch einen geringeren Schaden ab, jedoch lässt er die Subgruppenanalyse unberücksichtigt. Für den Endpunkt Erkrankungen der Niere und Harnwege weicht dies von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesem Endpunkt zwar darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Appetitabnahme (PT, UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs), Sturz (PT, UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Appetitabnahme (PT, UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) und Sturz (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Appetitabnahme (PT, UEs) und Gefäßerkrankungen

(SOC, UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Für den Endpunkt Sturz liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Daraus ergibt sich für Patienten ≥ 75 Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT, für Patienten < 75 Jahre liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Dies weicht für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems und Gefäßerkrankungen von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesen Endpunkten zwar darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht. Für den Endpunkt Sturz leitet der pU zwar einen höheren Schaden ab, jedoch lässt er die Subgruppenanalyse unberücksichtigt. Für die anderen Endpunkte weicht dies insofern von der Einschätzung des pU ab, als dass dieser jeweils einen Hinweis auf einen höheren Schaden ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Region (Nordamerika / EU / restliche Welt)
- Gleason Score (≤ 7 / ≥ 8)
- Alter (< 75 Jahre / ≥ 75 Jahre)

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalyse.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enzalutamid + ADT		Placebo + ADT		Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
PROSPER						
Harnwegsinfektionen (PT)						
Gleason Score						
≤ 7	511	n. e. 16 (3,1)	239	n. e. [32,5; n. e.] 19 (7,9)	0,28 [0,14; 0,55]	< 0,001
≥ 8	379	n. e. 19 (5,0)	207	n. e. 9 (4,3)	0,83 [0,37; 1,84]	0,647
					Interaktion:	0,033[a]
Sturz (PT)						
Alter						
< 75 Jahre	488	n. e. 36 (7,4)	266	n. e. [36,8.; n. e.] 13 (4,9)	0,99 [0,52; 1,88]	0,976
≥ 75 Jahre	442	n. e. 70 (15,8)	199	n. e. 6 (3,0)	4,30 [1,86; 9,90]	< 0,001
					Interaktion:	0,006[a]

a: unstratifiziertes Cox-PH-Modell

ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; PH: Proportional Hazards; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Nebenwirkungen

Harnwegsinfektionen

Für die Nebenwirkung Harnwegsinfektion (PT) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gleason Score vor. Für Patienten mit einem Gleason Score ≤ 7 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT, wohingegen für Patienten mit einem Gleason Score ≥ 8 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Daraus ergibt sich für Patienten mit einem Gleason Score ≤ 7 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT. Für Patienten mit einem Gleason Score ≥ 8 liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Patienten mit einem Gleason Score ≥ 8 damit nicht belegt.

Sturz

Für die Nebenwirkung Sturz (PT) liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Für Patienten ≥ 75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enzalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT, wohingegen für Patienten < 75 Jahre kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorliegt. Daraus ergibt sich für Patienten ≥ 75 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT. Für Patienten < 75 Jahre liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist für Patienten < 75 Jahre damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend /nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Bei den spezifischen UEs Appetitabnahme, Gefäßerkrankungen, Harnwegsinfektionen und Sturz handelt es sich jeweils um Endpunkte der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren.

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

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Enzalutamid + ADT** **vs.** **Placebo + ADT** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,83 [0,65; 1,06]; p = 0,134	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	18,5 vs. 18,5 HR: 0,98 [0,82; 1,18]; p = 0,838	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g)	MW: 0,65 vs. 0,85 MD: −0,20 [−0,53; 0,13]; k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: −4,57 vs. −5,29 MD: 0,72 [−2,30; 3,75]; p = 0,639	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P-Gesamtscore	11,1 vs. 11,1 HR: 0,97 [0,82; 1,14]; p = 0,700	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,90 [0,70; 1;17]; p = 0,444	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. 33,1 HR: 1,06 [0,85; 1,33]; p = 0,614	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,00 [0,66; 1,52]; p = 0,998	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs		
Erkrankungen der Niere und Harnwege (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,44 [0,28; 0,69]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI_o < 0,75, Risiko > 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,40 [1,01; 5,71]; p = 0,041 HR: 0,42 [0,18; 0,99][c] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI_o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Fatigue (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,75 [1,13; 12,42]; p = 0,020 HR: 0,27 [0,08; 0,88][c] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI_o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

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

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Enzalutamid + ADT** **vs.** **Placebo + ADT** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[a]	**Ableitung des Ausmaßes**[b]
Appetitabnahme (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,21 [1,33; 3,67]; p = 0,002 HR: 0,45 [0,27; 0,75][c] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Gefäßerkrankungen (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,59 [1,22; 2,07]; p < 0,001 HR: 0,63 [0,48; 0,82][c] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Harnwegsinfektionen (UEs)		
Gleason Score		
≤ 7	n. e. vs. n. e. HR: 0,28 [0,14; 0,55]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 8	n. e. vs. n. e. 0,83 [0,37; 1,84]; p = 0,647	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Sturz (UEs)		
Alter		
< 75 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 0,99 [0,52; 1,88]; p = 0,976	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 75 Jahre	n. e. vs. n. e. HR: 4,30 [1,86; 9,90], p < 0,001 HR: 0,23 [0,10; 0,54][c] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).
c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; 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 des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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 zu abwartendem Vorgehen + ADT

Positive Effekte	**Negative Effekte**
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen der Niere und Harnwege (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Fatigue (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Harnwegsinfektionen (UEs): ▫ Gleason Score ≤ 7: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ Appetitabnahme (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Gefäßerkrankungen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Sturz (UEs): ▫ Alter ≥ 75 Jahre: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
ADT: Androgendeprivationstherapie; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich sowohl positive wie auch negative Effekte für Enzalutamid (zum Teil nur in Subgruppen) in der Kategorie Nebenwirkungen. Es ist dabei fraglich, ob die positiven Effekte für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege bzw. Harnwegsinfektionen bei einem Vergleich von Enzalutamid mit Placebo tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind oder nicht eher den Progress der Grunderkrankung darstellen. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Ungeachtet dessen relativieren sich die positiven und negativen Effekte für Enzalutamid in der Gesamtschau.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden, konventionellen ADT, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Enzalutamid ableitet.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon		

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

Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465-2474.

Medivation. Eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie der Phase 3 von Enzalutamid bei Patienten mit nicht metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakrebs [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 10.12.2018]. URL: http://www.drks.de/DRKS00008798.

Medivation. A multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: study C3431005; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Medivation. PROSPER: a multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; study C3431005; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Medivation. PROSPER: a multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; study C3431005; clinical research protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Medivation. PROSPER: a multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; study C3431005; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Medivation. A multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0CRPC) (PROSPER): HEOR analysis of data collected in the PROSPER study; study C3431005; HEOR study report [unveröffentlicht]. 2018.

Medivation, Pfizer. A multinational, phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration resistant prostate cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005665-12.

Novotech Asia Korea. Efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer [online]. In: Clinical Research Information Service. 20.03.2015 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=4998.

Pfizer. A multinational, phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration resistant prostate cancer: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.12.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005665-12/results.

Pfizer. Safety and efficacy study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (PROSPER): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.11.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02003924.

Pfizer. Safety and efficacy study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (PROSPER): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.11.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02003924.

QuintilesIMS. HEOR analysis of data collected in the PROSPER study: study C3431005; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

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 pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT. Der pU folgt damit den Vorgaben des G-BA.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist, den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Männern mit Hochrisiko-nmCRPC in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen.

Die Fragestellung des pU ist adäquat.

Einschlusskriterien

Die vom pU festgelegten Einschlusskriterien hinsichtlich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Studientyp und Studiendauer sind geeignet, relevante Studien zu identifizieren.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der 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, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung von Enzalutamid bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC umfasst die Studie PROSPER. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU bewertet den Zusatznutzen von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC. Das Studiendesign ist hinreichend beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Er erläutert, dass es nur bedingt zu beurteilen ist, inwieweit die Charakteristika der Hochrisiko-nmCRPC-Patientenpopulation in Deutschland mit der in der Studie PROPSER vergleichbar sind. Hierfür würden valide Daten fehlen und Daten aus regionalen Krebsregistern seien zu unspezifisch. Der pU geht aber trotzdem von einer Übertragbarkeit aus, da es zum einen keine Anhaltspunkte gäbe warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von der Studienpopulation unterscheiden sollten und zum anderen, da Diagnosekriterien, Behandlungsleitlinien und Therapieoptionen in Deutschland mit denen aus den Ländern, in denen die Studie durchgeführt wurde, übereinstimmen würden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet 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 RCTs. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht. Alle erwarteten Bewertungskriterien werden aufgezählt. Allerdings gibt der pU an, erst ab einem in einer Auswertung fehlenden Anteil von 15 % der Patienten das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt anzusehen. Für die Nutzenbewertung wird im Gegensatz dazu bereits ab einem Anteil von 10 % das ITT-Prinzip als nicht adäquat umgesetzt angesehen.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden 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 zur eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial mit niedrig. Diese Einschätzung wird geteilt. In Abschnitt 4.3.1.2.1, Studiendesign und Studienpopulation, des Moduls 4 A beschreibt der pU, dass die Studie und die verblindete Datenbank durch den Sponsor am 08.09.2017 entblindet wurden. Dieser Aspekt wird bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Da die Auswertung aller

Endpunkte außer Gesamtüberleben vor der Entblindung der Datenbank stattgefunden hat (1. Datenschnitt vom 28.06.2017), trägt dieser Aspekt bei diesen Endpunkten nicht zum Verzerrungspotenzial bei. Beim Endpunkt Gesamtüberleben (2. Datenschnitt vom 31.05.2018) wird davon ausgegangen, dass eine fehlende Verblindung keine Auswirkung auf das Auftreten von Ereignissen hat. Der pU bewertet auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte mit niedrig. Dem wird nur für Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs zugestimmt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird als hoch angesehen.

Laut Modul 5 gehen in die Ereigniszeitanalysen des BPI-SF (Item 3) und die des FACT-P nur Patienten ein, für die zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren Zeitpunkt Werte erhoben wurden. Das trifft nach Angaben im Modul 5 auf 839 Patienten im Interventionsarm und 415 Patienten im Vergleichsarm zu. Damit tragen gut 10 % der randomisierten Patienten keine Information zur Analyse bei. Darüber hinaus lassen sich im Rücklauf der Fragebogen Abnahmen im Studienverlauf erkennen, die nicht allein auf Todesfälle zurückzuführen sind. Die abnehmenden Rücklaufanteile unterscheiden sich zwischen den Armen deutlich und sind unter anderem mit Progressionsereignissen zu erklären, die potenziell informativ für das Eintreten einer Symptom- oder Lebensqualitätsverschlechterung sind. Die primären Therapieabbruchgründe für 31,7 % der Patienten, die im Interventionsarm abbrachen, und 61,8 %, die im Vergleichsarm abbrachen, sind Progression (14,8 % im Interventions- und 44,2 % im Vergleichsarm), UEs (9,8 % im Interventions- und 6,2 % im Vergleichsarm) und zurückgezogene Einwilligung (5,3 % im Interventions- und 7,3 % im Vergleichsarm). Zwar war in der Studie der Therapieabbruch nicht grundsätzlich an ein Ende der Fragebogenerhebung gekoppelt, jedoch sollten nur Patienten erhoben werden, die aus einem anderen Grund als Progression die Therapie abgebrochen hatten und, darüber hinaus ihre Visiten in der Klinik wahrnahmen. Dies trifft zu jedem Erhebungszeitpunkt, auf weniger als 40 Patienten pro Behandlungsarm zu. Insgesamt tragen die sich zwischen den Armen unterscheidenden Rücklaufquoten zu einem hohen Verzerrungspotenzial bei.

Auch bei Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) unterscheiden sich, wie oben erklärt, die abnehmenden Rücklaufanteile der Fragebogen deutlich zwischen den Behandlungsarmen, welche unter anderem mit Progressionsereignissen und dem Nichtbesuch von Kliniken für Folgeuntersuchungen zu erklären sind. Potenziell verkürzt dies die Beobachtungsdauern systematisch. Zu Woche 97 wurden 40 % der Fragebogen im Interventions- und 20 % im Vergleichsarm ausgefüllt. Darüber hinaus ist unklar, wie viele Patienten in die Auswertung der Mittelwertdifferenzen zu Woche 97 eingegangen sind. Geht man davon aus, dass genau die Patienten in die Auswertung eingeflossen sind, die mindestens einen Wert zu Studienbeginn und einen weiteren erhobenen Wert vorweisen, so fehlen > 10 %. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g) und für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) hoch eingeschätzt.

Auch das Verzerrungspotenzial für die Ereigniszeitanalysen der schwerwiegenden, schweren (CTCAE-Grad ≥ 3) und spezifischen UEs wird hoch eingeschätzt. Die geplante Nachbeobachtung nach Therapieabbruch betrug 30 Tage. Wie oben ausgeführt, liegen zwischen den Armen deutliche Unterschiede im Umfang und in den Gründen für einen Therapieabbruch vor, die hier ebenso als potenziell informativ für das Auftreten von UEs angesehen werden. Das unterschiedliche Therapieabbruchverhalten geht hier einher mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern. Der pU gibt eine mediane Beobachtungsdauer von 18 Monaten für den Interventionsarm an und 11 Monate für den Vergleichsarm, was ein Verhältnis der Mediane von 61 % ergibt.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Sensitivitätsanalysen

Die Angaben des pU zu Sensitivitätsanalysen befinden sich in Abschnitt 4.2.5.4 des Modul 4 A. Dort listet er Angaben zu in der Studie PROSPER geplanten Sensitivitätsanalysen auf. Diese Sensitivitätsanalysen beziehen sich ausschließlich auf den Endpunkt MFS, Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie und Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie. Da diese Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, erfolgt keine Kommentierung der Angaben.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Morbidität

- MFS: nicht eingeschlossen

MFS als patientenrelevanter Endpunkt

Der Endpunkt MFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiografischen Progression zu jeder Zeit (gemäß Blinded Independent Central Review [BICR]) oder dem Tod innerhalb von 112 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ohne Nachweis einer radiografischen Progression. Die Bewertung des Endpunkts MFS beinhaltete die radiografische Beurteilung von Knochenmetastasen und Weichteilmetastasen. Knochenmetastasen wurden mittels Knochenszintigrafie beurteilt. Weichteilmetastasen wurden mittels CT oder MRT untersucht. Eine radiografische Progression wurde hierbei gemäß den RECIST-Kriterien 1.1 definiert.

Der pU führt verschiedene Gründe auf, warum der Endpunkt MFS aus seiner Sicht von hoher Patientenrelevanz sei. So würde die Metastasierung eine rasche und signifikante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine deutlich reduzierte Lebenserwartung bedeuten. Außerdem gingen die in der Indikation häufigen Knochenmetastasen vielfach mit Knochenschmerzen, Frakturen und Rückenmarkskompressionen einher.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Studie wurde die Metastasierung ausschließlich radiografisch und nicht über eine von dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik bestimmt. Eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit nicht möglich. Darüber hinaus wurden Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie PROSPER direkt erhoben. Bei dem vom pU angenommenen direkten Zusammenhang von MFS und Symptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität wäre zu erwarten, dass Enzalutamid nicht nur einen Effekt auf das MFS zeigt, sondern auch die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten beeinflusst. Eine entsprechende Veränderung in diesen Endpunkten konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden. In der dargelegten Form ist der Endpunkt MFS somit nicht patientenrelevant und wird für die Nutzenbewertung daher nicht herangezogen.

MFS als Surrogat für Gesamtüberleben

Der pU gibt außerdem an, dass das MFS als Surrogat für Gesamtüberleben validiert sei. Er verweist dafür auf eine Publikation von Xie 2017 [6]. Diese Publikation ist jedoch nicht geeignet, die Validität des Surrogats für die vorliegende Indikation zu belegen (für eine ausführlich Beschreibung siehe Abschnitt 2.7.9.4).

- Zeit bis zur PSA-Progression und PSA-Ansprechen: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PSA-Progression war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten PSA-Wertes, welcher eine PSA-Progression zeigte und anschließend innerhalb von 3 Wochen bestätigt wurde. Der Endpunkt PSA-Ansprechen war definiert als PSA-Reduktion gegenüber Studienbeginn um ≥ 50 %, ≥ 90 % und bis zu einer Reduktion unter die Nachweisgrenze.

Der pU gibt an, dass der PSA-Wert einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom sei und einziger Prädiktor der Metastasierung. Da eine Krankheitsprogression mit einer Verringerung der Lebensqualität aufgrund von Schmerz bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustands aufgrund von Metastasen einhergehe, sieht er eine engmaschige Überwachung des PSA-Werts als patientenrelevant an.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die Beurteilung von PSA-Progression und PSA-Ansprechen beruhen ausschließlich auf Labordiagnostik und nicht auf einer für den Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Daher sind die Endpunkte dieser Operationalisierung nicht per se patientenrelevant. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz beschreibt den PSA-Wert vielmehr als Surrogat für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, den

Gesundheitszustand sowie das Auftreten von Schmerz. Der pU legt allerdings keine Daten vor, die die Validität der PSA-Progression als Surrogat zeigen würden. Die Endpunkte wurden in der Studie PROSPER jedoch direkt erhoben und gehen in die vorliegende Bewertung mit ein. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung und Darstellung der Daten der bereits in der Studie genutzten Instrumente notwendig gewesen.

- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie: nicht eingeschlossen

Die Endpunkte Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bzw. einer zytotoxischen Chemotherapie waren definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder einer zytotoxischen Chemotherapie. Die Patientenrelevanz wird durch den pU jeweils damit begründet, dass ein Wechsel aus einer bestehenden Therapie auf eine neue Therapie meistens mit einem Therapieversagen aufgrund einer Krankheitsprogression einhergeht. Der pU geht bei einer Krankheitsprogression von einer deutlichen Verschlechterung des Krankheitszustands, sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten aufgrund der Verschlechterung der Symptomatik und von Folgekomplikationen einer Metastasierung aus. Zusätzlich sieht er bei dem Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie die Patientenrelevanz dadurch begründet, dass eine Chemotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen einhergeht, welche die Lebensqualität der Patienten spürbar beeinflussen.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz der Endpunkte zielt primär auf gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen der Patienten ab. Sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie PROSPER direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen zu zeigen, wäre eine längere Erfassung und Darstellung der Daten der bereits in der Studie genutzten Instrumente notwendig gewesen.

- Zeit bis zur Schmerzprogression und Schmerz: eingeschlossen

Der Endpunkt Schmerz wurde über den Fragebogen BPI-SF anhand von 9 verschiedenen Fragen (Items) zur Schmerzintensität und zur Beeinträchtigung durch Schmerzen erfasst [7]. Die Fragen wurden hierzu auf einer 11-Punkte Skala bewertet (0 = Schmerzfreiheit; 10 = höchste Schmerzstufe). Der pU betrachtet den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ (abgeleitet aus Item 3 des BPI-SF) und den Endpunkt „Schmerz“, der sich aus 3 Komponenten des BPI-SF zusammensetzt: 1. vom Patienten empfundener stärkster Schmerz (Item 3), 2. durchschnittliche Schmerzintensität (Items 3–6) und 3. Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9a–g).

Dem Vorgehen des pU wird teilweise gefolgt. Dies wird im Folgenden für die einzelnen Operationalisierungen beschrieben.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Schmerzintensität (BPI-SF Items 3–6)

Der BPI-SF bildet 4 verschiedene Arten von Schmerz ab. Neben dem stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) wird auch der geringste Schmerz (BPI-SF Item 4), der durchschnittliche Schmerz (BPI-SF Item 5) und der momentane Schmerz (BPI-SF Item 6) erhoben. Da der stärkste Schmerz (Item 3) von einer hohen Patientenrelevanz ist, erscheint es sinnvoll, die Ergebnisse dieses Items separat darzustellen und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Abweichend vom Vorgehen des pU werden die Ergebnisse zur durchschnittlichen Schmerzintensität (Durchschnitt der BPI-SF Items 3–6) in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt. Zur Ableitung des Zusatznutznutzens werden die Ergebnisse des BPI-SF Items 3–6 nicht herangezogen, da ansonsten die Ergebnisse des Items 3 doppelt berücksichtigt würden. Darüber hinaus liegen keine diskrepanten Ergebnisse zu beiden Endpunkten vor.

Der pU legt für den Endpunkt stärkster Schmerz sowohl Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte vor (vom pU als „Zeit bis zur Schmerzprogression bezeichnet“) als auch Analysen zu Mittelwertdifferenzen. Beide Analysen waren im statistischen Analyseplan zu PRO-Endpunkten prädefiniert. Das Responsekriterium wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU legt Daten für die Ereigniszeitanalysen jeweils zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sowie bis zur anhaltenden Verschlechterung vor. Die anhaltende Verschlechterung ist definiert als eine Verschlechterung gemessen in 2 konsekutiven Visiten. Beide Operationalisierungen waren prädefiniert.

Die Auswertung einer anhaltenden Verschlechterung ist grundsätzlich klinisch sinnvoll. Allerdings bildet die vom pU gewählte Operationalisierung, in der eine nur einmalige Bestätigung der Verschlechterung zur Folgevisite ausreichend war, dieses Konzept nicht vollumfänglich ab. Hierzu wäre eine Betrachtung weiterer Folgewerte notwendig. Weiterhin ist fraglich, inwieweit eine erst nach 4 Monaten durchgeführte Messung, wie in der Studie PROSPER durchgeführt, tatsächlich als Bestätigung einer vorhergehenden Messung gewertet werden kann.

Bei dem Fragebogen gibt es starke und zwischen den Therapiearmen differenzielle sinkende Rückläufe. Beispielsweise liegen zu Woche 65 (Monat 16) im Interventionsarm für 57,7 % der Patienten Daten vor, während in der Vergleichsarm nur noch für 41,2 % der Patienten Daten vorliegen. Zu Woche 97 (Monat 24) sinkt dies bereits auf 39,2 % vs. 20,5 % ab. Die sich aus dieser Problematik ergebende potenziell informative Zensierung wirkt sich auf die Operationalisierung der bestätigten Verschlechterung weitaus stärker aus, da für die Feststellung eines Ereignisses eine längere Beobachtung erforderlich ist. Daher wird für die vorliegende Bewertung aufgrund der höheren Aussagesicherheit die Operationalisierung über die erstmalige Verschlechterung für den Endpunkt stärkster Schmerz herangezogen (siehe auch ergänzende Kaplan-Meier-Kurven in Anhang A).

Für die durchschnittliche Schmerzintensität legt der pU Analysen zu Mittelwertdifferenzen zu Woche 33 und 97 vor. Für die ergänzend dargestellten Ergebnisse werden für die Nutzenbewertung nur die Analysen zu Woche 97 herangezogen.

Beeinträchtigung durch Schmerzen (BPI-SF Items 9a–g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen legt der pU Mittelwertdifferenzen zu Woche 33 und 97 vor. Für die Nutzenbewertung werden nur die Analysen zu Woche 97 herangezogen.

- Fatigue: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Fatigue wird vom pU post hoc über die Frage „*I have a lack of energy*“ des FACT-P-Fragebogens ausgewertet. Da der FACT-P-Gesamtscore bereits in die Bewertung des Zusatznutzens einfließt und eine doppelte Bewertung dieser Frage vermieden werden soll, wird der Endpunkt in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels der EQ-5D VAS erhoben. Hierfür ordnen Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand.

Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS ist patientenrelevant. Der pU legt Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkten vor. Der pU bezieht sich zur Validität dieses kleinsten relevanten Unterschieds (MID) auf Pickard 2007 [8]. Diese Arbeit ist allerdings nicht geeignet um die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen. Eine tiefergehende Diskussion zur Validität dieses Responsekriterium ist in der Nutzenbewertung A18-33 [9] zu finden. In der vorliegenden Bewertung werden deswegen die Mittelwertdifferenzen der EQ-5D VAS herangezogen.

- Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Prostate25 [EORTC QLQ-PR25]): nicht eingeschlossen

Der EORTC QLQ-PR25-Fragebogen umfasst 25 Fragen und beinhaltet 2 Funktions- und 4 Symptomskalen, die prostatakarzinomspezifische Morbiditätsendpunkte erfassen. Der pU präsentiert in Modul 4 A zur Symptomatik die Endpunkte Miktionsbeschwerden, Darmfunktion, Nebenwirkungen der Hormontherapie und Inkontinenzhilfe.

Laut den Autoren des EORTC QLQ-PR25-Fragebogens, ist dieser nur valide in Kombination mit dem Kernfragebogen (QLQ-C30) [10]. Dieser wird vom pU jedoch nicht vorgelegt und wurde auch in der Studie PROSPER nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung nur des QLQ-PR-25 ist die inhaltliche Validität beispielsweise in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik und / oder von Funktionseinschränkungen nicht gegeben. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P): eingeschlossen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens FACT-P erhoben.

Der FACT-P setzt sich aus 5 Subskalen zusammen:

- 4 Domänen des generischen Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) Fragebogens:
  - physisches Wohlbefinden (PWB),
  - funktionales Wohlbefinden (FWB),
  - soziales / familiäres Wohlbefinden (SWB) und
  - emotionales Wohlbefinden (EWB)
- 1 Subskala zu prostatakarzinomspezifischen Beeinträchtigungen.

Die generischen Domänen bestehen aus 27 Fragen. Das prostatakarzinomspezifische Zusatzmodul besteht aus 12 Fragen zu krankheitsspezifischen Symptomatik.

Der pU legt neben Analysen des FACT-P-Gesamtscores Daten zu den 5 Subskalen und den FACT-G vor. Der pU leitet den Zusatznutzen anhand von Ereigniszeitanalysen bis zur bestätigten Verschlechterung um jeweils skalenspezifische Responsekriterien ab.

Diesem Vorgehen wird nur teilweise gefolgt. Die mittels FACT-P gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als patientenrelevant angesehen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird jedoch ausschließlich der FACT-P-Gesamtscore für die Ableitung eines Zusatznutzen verwendet, da dieser die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend abbildet. Für die Auswertung des FACT-P-Gesamtscores wird die Verschlechterung um das Responsekriterium von mindestens 10 Punkte (MID) betrachtet. Diese MID war in der vorliegenden Studie präspezifiziert und stellt zudem ein validiertes Responsekriterium dar [11]. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden ergänzend dargestellt. Für diese waren die Auswertungen anhand des Responsekriteriums Verschlechterung um mindestens 3 Punkte präspezifiziert. Sie werden durch die Arbeit von Cella 2009 ebenfalls gestützt [11].

Wie bereits beim Endpunkt stärkster Schmerz beschrieben, legt der pU auch für diesen Endpunkt Daten sowohl zur erstmaligen Verschlechterung sowie zur bestätigten Verschlechterung vor. Analog zu dem beim Endpunkt stärkster Schmerz beschriebenen Vorgehen, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung betrachtet (siehe auch ergänzende Kaplan-Meier-Kurven in Anhang A).

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25): nicht eingeschlossen

Wie bereits zur Symptomatik beschrieben, umfasst der Fragenbogen EORTC QLQ-PR25 neben den 4 Symptomskalen auch 2 Funktionsskalen. Der pU präsentiert in Modul 4 A zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Endpunkte sexuelle Aktivität und Sexualfunktion.

Aus den oben genannten Gründen werden die Ergebnisse des Fragebogens nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- Schwere UEs: eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Der pU bezeichnet den Endpunkt Abbruch wegen UEs im Modul 4 fälschlicherweise als „Studienabbruch wegen UEs“, obwohl auch dort all die UEs berücksichtigt werden, die zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben.

Der pU legt für die Gesamtraten der einzelnen UE-Kategorien (SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs) zusätzlich Ergebnisse vor, die Ereignisse, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, ausschließen. Der pU schließt zu diesem Zweck eine Reihe von PT aus der SOC „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ des MedDRA aus der Analyse aus. Es bleibt unklar, ob mit diesem Vorgehen der Ausschluss von Ereignissen, welche dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, vollständig erfolgt ist. So zeigt sich in der vorliegenden Bewertung ein Vorteil für Enzalutamid für einzelne Endpunkte aus der Endpunktkategorie Nebenwirkungen (Erkrankungen der Niere und Harnwege und Harnwegsinfektionen), für welche es fraglich ist, ob sie nicht eher den Progress der Grunderkrankung darstellen (siehe Abschnitt 2.5.2).

- UEs, die zum Tod führen: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt UEs, die zum Tod führen, wird nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da dieser durch die Betrachtung des Gesamtüberlebens bereits erfasst ist.

- Spezifische UE: eingeschlossen, mit Abweichungen von der Auswahl des pU

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zu einer ganzen Reihe von spezifischen UEs vor. Zum einen legt er eine im Studienbericht prädefinierte Auswahl an UEs von besonderem Interesse vor. Zum anderen stellt er eine Auswahl weiterer spezifischer UEs, schwere UEs, SUEs und

Abbruch wegen UEs nach SOC und PT dar, die er anhand der Zahl der aufgetretenen Ereignisse und statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen selektiert.

Dem Vorgehen des pU wird teilweise gefolgt. Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden ebenfalls anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ausgewählt. Zusätzlich wurde die Patientenrelevanz der Endpunkte berücksichtigt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Erkrankungen der Niere und Harnwege (schwere UE)
- Erkrankungen des Nervensystems (schwere UE)
- Fatigue (schwere UE)
- Appetitabnahme (UE)
- Gefäßerkrankungen (UE)
- Harnwegsinfektionen (UE)
- Sturz (UE)

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Der pU macht in Abschnitt 4.2.5.5 des Modul 4 A Angaben zur Methodik von Subgruppenanalysen. Es besteht kein Kommentierungsbedarf der Angaben.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 A eine Vielzahl von Subgruppenmerkmalen, die in der eingeschlossenen Studien a priori definiert wurden (siehe Dossier Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.5). Folgende Subgruppenmerkmale werden in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet:

- Alter bei Studienbeginn (< 75 Jahre / ≥ 75 Jahre)
- Region (Nordamerika / Europa / restliche Welt)
- Gleason Score (≤ 7 / ≥ 8)

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Enzalutamid herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

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

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 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 PROSPER der Evidenzstufe 1b zu. Die vom pU in Modul 4 A herangezogenen Endpunkte seien etabliert und patientenrelevant. Auf Studienebene stuft er das Verzerrungspotenzial als niedrig ein und gibt an, dass das Gesamtergebnis der Studie nicht relevant verzerrt sei. Auf Endpunktebene schätzt der pU das Verzerrungspotenzial für alle in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte niedrig ein.

Der Einschätzung des pU zum niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird gefolgt. Auf Endpunktebene ergeben sich allerdings hinsichtlich des Verzerrungspotenzials Abweichungen gegenüber der Einschätzung des pU (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.4.2). Die Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz der Endpunkte wird nur zum Teil geteilt (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

2.7.8.2 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, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Der pU begründet dies mit beträchtlichen Vorteilen in der Morbidität (insbesondere für MFS, Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur PSA-Progression bzw. PSA-Ansprechen, Gesundheitszustand und Vorteilen in der prostatakarzinomspezifischen Symptomatik) und mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels FACT-P. Für die Nebenwirkungen zeige sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder einen höheren Schaden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen hinsichtlich Relevanz, Operationalisierung und Interpretierbarkeit der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Dies betrifft insbesondere den Einschluss einzelner Endpunkte (z. B. MFS). Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Enzalutamid eingesetzt.

2.7.9.2 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.

2.7.9.3 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.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu dem Endpunkt MFS als Surrogat für das Gesamtüberleben dar. In Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) beschreibt er warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkt Aussagen zu dem Endpunkt Gesamtüberleben abgeleitet werden können.

Begründet wird die Notwendigkeit des Gebrauchs von MFS als Surrogat für die Gesamtmortalität damit, dass in der von ihm eingeschlossenen Studie PROSPER zum 1. Datenschnitt nur 30 % bzw. zum 2. Datenschnitt nur 48 % der präspezifizierten 596 Todesfälle für die finale Analyse des Gesamtüberlebens eingetreten sind und so noch kein Zusatznutzen im Gesamtüberleben nachweisbar sei.

Der pU stützt seine Argumentation primär auf die Validierungsstudie Xie 2017 [6].

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [12].

Diese Kriterien werden von der vom pU vorgelegten Publikation nicht hinreichend erfüllt. Der Einschätzung des pU, den Endpunkt MFS als validen Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben zu betrachten, wird daher nicht gefolgt. Die maßgeblichen Limitationen, die zu dieser Einschätzung führen, werden im Folgenden beschrieben und kommentiert.

Surrogatvalidierung von Xie 2017

Ziel der Studie von Xie 2017 [6] war die Analyse der Validität von MFS und krankheitsfreiem Überleben als Surrogat für das Gesamtüberleben in der adjuvanten Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom. Die Autoren verwendeten zur Validierung ein 2-stufiges Metaanalyseverfahren, bei dem in einem 1. Schritt die Korrelation zwischen den Surrogaten MFS bzw. krankheitsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben auf Patienten- wie auch auf Studienebene berechnet wurde. In einem 2. Schritt wurde die Korrelation zwischen den Behandlungseffekten der Surrogate und dem Gesamtüberleben auf Studienebene berechnet. Um als klinisch relevantes Surrogat anerkannt zu werden, musste in beiden Schritten eine Korrelation von $\geq 0{,}7$ erreicht werden. Zusätzlich wurden die Effekte von verschiedenen Subgruppenmerkmalen analysiert und neben der Korrelation auch der Surrogate Threshold Effect (STE) berechnet.

Einschlusskriterien und Studienpool

Xie 2017 [6] schließen in ihre Metaanalyse RCTs ein, die Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom untersuchten, welche primär Endpunkte zur Wirksamkeit analysierten und in Australien, Neuseeland, Kanada, Europa oder den USA durchgeführt wurden. Weitere Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien liegen in der Publikation nicht vor.

Anhand dieser Einschlusskriterien wurde von den Autoren keine Studie identifiziert, die die Indikation und dazugehörige Therapie der Nutzenbewertung abbildet. Alle für die Surrogatvalidierung eingeschlossenen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom befanden sich in einer adjuvanten Therapiesituation. Entsprechend hierzu erhielten alle Patienten als primäre Therapie eine Strahlentherapie oder eine radikale Prostatektomie. Somit unterscheidet sich das eingeschlossene Patientenkollektiv von den eingeschlossenen Patienten in der Studie PROSPER. Die Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC aus der Studie haben keine Aussicht auf Heilung und befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. In dieser Situation kommen andere therapeutische Maßnahmen zum Einsatz, wie die ADT. Um MFS als Surrogat für Gesamtüberleben für die Indikation Hochrisiko-nmCRPC zu validieren ist es notwendig, dass

die Indikation sowie die Intervention zwischen der Validierungsstudie und der Studie PROSPER vergleichbar sind. Dies ist nicht der Fall. Eine Übertragung der Ergebnisse von Xie 2017 [6] auf die Indikation Hochrisiko-nmCRPC wird auch in Fachkommentaren zu dieser Publikation kritisch diskutiert [13].

Des Weiteren ist zu beachten, dass die Metaanalyse von Xie 2017 [6] nur Studien von 1987 bis 2011 einschließt. Die Therapieoptionen, die gerade Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom heutzutage zur Verfügung stehen, haben sich jedoch seit 2011, durch die Zulassung von Antiandrogenen der 2. Generation (wie z. B. Abirateronacetat), deutlich gewandelt. Durch diese neuen Interventionsmöglichkeiten zeigen CRPC-Patienten nach Metastasierung heute ein deutlich verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu 2011 [14]. Dies stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Surrogatvalidierung von Xie 2017 [6] auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung zu bewertende Patientenpopulation zusätzlich infrage.

Mit den oben genannten Einschlusskriterien identifizieren die Autoren 102 geeignete Studien. Von diesen wurden schlussendlich nur 28 in die weiteren Analysen eingeschlossen. Für die Analyse des MFS als Surrogat für Gesamtüberleben eigneten sich hiervon 19 Studien. Für einen Großteil der Studien, die nicht in die Metaanalyse eingeschlossen wurden, lag der Ausschluss daran, dass die patientenindividuellen Daten durch die Autoren nicht bereitgestellt wurden.

Für den Studienpool bleibt völlig unklar, aus welchen Gründen die Daten in solch großem Umfang nicht bereitgestellt wurden. Es ist durchaus denkbar, dass mehrheitlich Studien mit bestimmten Charakteristika (z. B. signifikante Ergebnisse) ihre patientenindividuellen Daten eher bereitgestellt haben. Hierdurch kann es ggf. zu einem selektiven Einschluss von Studien in die Metaanalyse gekommen sein. Die fehlenden Studien könnten einen maßgeblichen Einfluss auf die Ergebnisse und die Schlussfolgerungen zur Validität des Surrogats von Xie 2017 haben. Diese möglichen Probleme werden in der Publikation von Xie 2017 [6] nicht adressiert.

Zusammenfassung

Die Metaanalyse von Xie 2017 [6] ist nicht geeignet, die Validität von MFS als Surrogat für Gesamtüberleben bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC abzuleiten. Grundlegend hierfür ist, dass die untersuchte Indikation und somit auch die dazugehörige Therapie nicht hinreichend mit der Indikation und Therapie innerhalb der Studie PROSPER zu vergleichen ist. Während sich die Patienten der Validierungsstudie in der adjuvanten Therapiesituation befinden, werden Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC rein palliativ behandelt. Des Weiteren gibt es durch die Zulassung neuer Wirkstoffe Fortschritte in der Behandlung des metastasierten CRPC, welche in den eingeschlossenen Studien von Xie 2017 [6] nicht abgebildet werden. Darüber hinaus ist die unklare Studienauswahl der Autoren kritisch zu sehen. Nur knapp ein Drittel der potenziell relevanten Studien gingen in die Analysen ein, ein vollständiger Studienpool ist damit nicht sichergestellt.

Weitere vom pU vorgelegte Evidenz

Auch der pU adressiert die fehlende Übereinstimmung der Indikation in der Publikation Xie 2017 mit der vorliegenden Nutzenbewertung, geht allerdings von einer Übertragbarkeit der Validität dieses Surrogates aus. Er begründet dies damit, dass sich die Zielpopulation in einem palliativen Therapiestadium befinde und ein hohes Risiko besitze anhand der Erkrankung zu versterben. Diese Begründung wird vom pU nicht weiter ausgeführt und ist nicht nachvollziehbar.

Auch die beiden weiteren vom pU kurz zitierten Auswertungen zur Studie SPARTAN [15,16], die den Wirkstoff Apalutamid in der Indikation nmCRPC untersuchen, sind nicht zur Beurteilung der Validität eines Surrogatendpunkts geeignet, da sie keinerlei Zusammenhänge von Effektmaßen untersuchen. Die beiden Referenzen werden daher nicht weiter kommentiert.

3 Anzahl der Patienten sowie 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

Das Prostatakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation von Enzalutamid als erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom [3].

Der pU bezeichnet das Hochrisiko bei nmCRPC als hohes Risiko zur Metastasierung. Er weist auf die uneinheitliche Definition dieses Kriteriums hin. Im Modul 3 A des Dossiers zur Nutzenbewertung führt der pU Publikationen mit teils abweichenden Definitionen auf (siehe Tabelle 3-6 auf Seite 33 in Modul 3 A des Dossiers).

Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie (PROSPER) geben Hinweise darauf, wie dort das Hochrisiko bei nmCRPC definiert wurde: Verdopplungszeit des PSA ≤ 10 Monate [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den Bedarf im Zulassungsgebiet mit Therapieoptionen, die unter anderem den Gesundheitszustand der Patienten erhalten und eine Chemotherapie aufgrund einer Metastasierung so lange wie möglich hinauszögern.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Zielpopulation in mehreren Schritten her:

Schritt 1) Anzahl erwachsener Patienten mit Prostatakarzinom

Der pU legt als Ausgangsbasis seiner Berechnungen die 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms aus dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2013 / 2014“ des Robert Koch-Instituts (RKI) zugrunde [17]. Sie beträgt 271 800 Patienten. Eine Einschränkung auf erwachsene Patienten nimmt der pU nicht vor, da die Erkrankung üblicherweise im Erwachsenenalter auftritt.

Schritt 2) Anzahl der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC)

Für den Anteil des CRPC an der Patientenpopulation mit Prostatakarzinom zieht der pU ein Abstract von Morgan et al. heran [18]. Die Autoren berichten von 8678 Patienten mit Prostatakrebs, die über Patientendaten aus der Primärversorgung im Vereinigten Königreich zwischen den Jahren 2003 und 2007 identifiziert wurden. Davon progredierte ein Anteil von 11,2 % zu einem kastrationsresistenten Stadium. Der pU überträgt diesen Anteil auf die Population aus Schritt 1). Somit resultieren 30 442 Patienten mit CRPC.

Schritt 3) Anzahl der Patienten mit nmCRPC

Der pU ermittelt den Anteil der Patienten mit nmCRPC aus 2 Quellen:

Die Autoren der Publikation von Sternberg et al. aus dem Jahr 2013 berichten von einer Befragung von Urologen und Onkologen zwischen Dezember 2009 und Mai 2010 [19]. Dabei wurden jeweils Daten von 10 Patienten mit Prostatakrebs, die aktuell die Praxis konsultierten und eine kurative oder palliative Therapie erhielten, zusammengetragen. Aus Deutschland konnten Daten von 782 Patienten ausgewertet werden. 347 Patienten wiesen ein CRPC auf, davon wiederum 85,3 % ein metastasiertes Stadium. Im Umkehrschluss bestimmt der pU einen Anteil von 14,7 % der Patienten mit nmCRPC.

Zudem berichtet der pU von einer von ihm in Auftrag gegebenen Marktforschungsanalyse im Jahr 2018 [20]. Durch eine Befragung von 126 Urologen und Onkologen wurde in einem Zeitraum von 2,5 Monaten die Gesamtzahl an Patienten mit CRPC erhoben, die über die letzten 6 Monate in ärztlicher Behandlung waren. Die Gesamtzahl bildet laut pU die Grundlage zur Berechnung der Inzidenz der Patientenpopulation mit CRRP. Daraus wurde ein Anteil von 10 % der Patienten mit nmCRPC gewonnen.

Der pU berechnet mit beiden Anteilen eine Spanne von 3044 bis 4475 Patienten mit nmCRPC.

Schritt 4) Anzahl der Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko

Der pU bestimmt diesen Anteilsschritt über 2 Quellen:

Aus dem Abstract zu einer Studie von Saad et al. 2018 entnimmt der pU den Anteil der Patienten mit nmCRPC, bei denen die Verdopplungszeit des PSA ≤ 10 Monate als Hochrisiko für eine Metastasierung und krankheitsspezifische Mortalität bezeichnet wurde [21]: Die Autoren berichtet von einer retrospektiven Kohortenstudie von 84 479 Patienten mit Prostatakrebs, identifiziert über eine Datenbank im Zeitraum von 2007 bis 2017. Die Herkunft der Patienten ist nicht näher beschrieben. Es wurden 504 Patienten mit nmCRPC ermittelt. Davon lag von 393 Patienten eine auswertbare Verdopplungszeit des PSA vor. Die Autoren weisen einen Anteil von 30 % Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko aus.

Aus dem Abstract zu einer Erhebung von Hechmati et al. 2012 entnimmt der pU einen Anteil von Patienten mit CRPC ohne Knochenmetastasen, bei denen verschiedene Parameter als Hochrisiko für die Entwicklung von Knochenmetastasen bezeichnet wurden [22]. Dazu gehörten ein Gleason Score ≥ 8 oder zuletzt gemessener PSA ≥ 8ng/ml oder eine Verdopplungszeit des PSA ≤ 10 Monate oder eine lokale Therapie als Zusatz zu einer systemischen. Die Autoren berichten von einer Befragung von Urologen und Onkologen zwischen Dezember 2009 und Mai 2010 in Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich. Es wurden Daten von jeweils 10 zurzeit behandelten Patienten erhoben. Von 500 Patienten mit CRPC ohne Knochenmetastasen wiesen 29,2 % ein hohes Risiko zur Entwicklung von Knochenmetastasen auf.

Laut pU ergibt sich ein übereinstimmender Anteil von 30 % für Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko. Daraus resultieren 913 bis 1342 Patienten in der Zielpopulation.

Abschließend geht der pU von einem Anteil von 88,19 % GKV-Versicherten an der Bevölkerung in Deutschland aus, sodass eine Anzahl von 805 bis 1184 Patienten in der GKV-Zielpopulation resultiert.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Die kritischen Punkte werden nachfolgend erläutert:

zu Schritt 1) Die Herleitung der Zielpopulation beruht auf der 5-Jahres-Prävalenz. Damit sind alle Patienten, die länger als 5 Jahre erkrankt sind, vernachlässigt. Aus dem vom pU zitierten Dokument zur Prävalenz des RKI lässt sich eine 10-Jahres-Prävalenz von 494 800 Patienten mit Prostatakrebs entnehmen. Das RKI gibt zudem eine absolute 10-Jahres-Überlebensrate von 59 % (57 bis 62 %) an. Daher ist eine höhere Anzahl für die Prävalenz zu erwarten, in der auch Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 10 Jahren eingeschlossen sind.

zu Schritt 2) Da die Daten zur Progression in ein kastrationsresistentes Stadium aus einem Abstract stammen, fehlen detaillierte Angaben zu den Charakteristika und zu den Beobachtungszeiträumen der Studienpopulation. Eine abschließende Beurteilung zur Übertragbarkeit des Progressionsanteils, der aus einer Zeitraumbetrachtung gewonnen wurde, auf die 5-Jahres-Prävalenz aus Schritt 1), die zu einem Stichtag erhoben wird, ist somit nicht möglich. Es bestehen folgende Unsicherheiten: Zum einen bleibt offen, ob es sich bei den zwischen 2003 und 2007 identifizierten Patienten um inzidente Patienten handelt. Zum anderen fehlen sowohl Angaben zum Beobachtungszeitraum bis zu einem kastrationsresistenten Stadium als auch Angaben zur Überlebensdauer in diesem Stadium.

zu Schritt 3) Die Anteilsgewinnung der Publikation von Sternberg beruht auf Daten von Patienten, die aktuell eine ärztliche Praxis aufsuchen. Es bleibt offen, ob Patienten mit CRPC und Metastasen häufiger einen Arzt konsultieren als Patienten mit nmCRPC. Dies würde den Anteil der Patienten mit nmCRPC beeinflussen.

Der pU liefert zur Marktforschungsanalyse weder Ergebnisse zur Befragung noch Berechnungen zur Inzidenz des CRPC. Daher können die Anteilswerte nicht nachvollzogen werden. Zudem überträgt der pU einen Anteil, der laut seinen Aussagen aus der Inzidenz gewonnen wird, auf prävalente Patienten.

Insgesamt ist der Berechnungsschritt mit Unsicherheit verbunden.

Zu Schritt 4) Das Abstract von Saad et al. berichtet von 111 Patienten mit nmCRPC, deren Verdopplungszeit des PSA nicht auswertbar war. Diese Patienten werden ausnahmslos der Patientenpopulation mit einem niedrigen Risiko zugerechnet. Es ist unklar, aus welchem Grund

die Verdopplungszeit nicht auswertbar war und die Patienten somit alle einem niedrigen Risiko zugeordnet werden können.

Das Abstract von Hechmati bezeichnet weitere Parameter bei Patienten mit nmCRPC wie z. B. Gleason Score ≥ 8 als Hochrisiko zur (Knochen-)Metastasierung. Damit wird der Anteil für das Hochrisiko zur Metastasierung nicht allein über die Verdopplungszeit des PSA bestimmt.

Der pU legt Quellen z. B. Abstracts für die Herleitung der Zielpopulation vor, denen teils relevante Informationen für die Bewertung der entnommenen Anteile fehlen. Daraus resultiert Unsicherheit beziehungsweise keine abschließende Bewertung der Anteile in den Berechnungsschritten. Insgesamt ist dennoch voraussichtlich bei der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen. Dies resultiert aus der vom pU zugrunde gelegten 5-Jahres-Prävalenz, die nicht ausreichend alle Patienten berücksichtigt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU rechnet mit einer rückläufigen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. Durch neue Technologien würden zukünftig Metastasen früher erkannt und somit werde sich der Zeitraum verkürzen, in dem die Patienten als metastasenfrei beurteilt und damit der Zielpopulation zugerechnet werden.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Enzalutamid wird laut Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem Luteinisierungshormon freisetzendem Hormon (LHRH)-Analogon verabreicht [3]. Die Kosten für Enzalutamid werden in der Kombination mit einer medikamentösen Kastration bewertet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsenen Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom ist

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

Die Kosten für die bestehende konventionelle ADT stellt der pU mit Kosten für eine medikamentöse Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten dar, die im Folgenden bewertet werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,23-26].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,23-26].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2018 wieder. Der pU berücksichtigt korrekt sämtliche Apotheken- und Herstellerrabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 47 233,12 € bis 47 938,00 € für das zu bewertende Arzneimittel Enzalutamid unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem LHRH-Analogon.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1389,12 € bis 2094,00 € an.

Alle Angaben zu den Jahrestherapiekosten liegen in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet eine weitere Zulassung im selben Anwendungsgebiet. Er rechnet mit einem Marktanteil von 50 % und somit mit 403 bis 592 (Mittelwert 498) Patienten, die im 1. Jahr mit Enzalutamid behandelt werden. In den weiteren Jahren geht er von einer rückläufigen Anzahl aus, da aufgrund von sensitiveren Diagnosemöglichkeiten Metastasen früher nachgewiesen werden könnten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die bei der Herleitung der Zielpopulation zugrunde gelegten Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet beziehungsweise nicht abschließend bewertbar. Insgesamt ist dennoch voraussichtlich bei der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen.

Dies resultiert aus der vom pU zugrunde gelegten 5-Jahres-Prävalenz, die nicht ausreichend alle Patienten berücksichtigt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Enzalutamid als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Enzalutamid ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (CRPC).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon		

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

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

Tabelle 21: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der Patienten[a]**	**Kommentar**
Enzalutamid	Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	805 bis 1184	Die bei der Herleitung der Zielpopulation zugrunde gelegten Anteilswerte sind mit Unsicherheit behaftet beziehungsweise nicht abschließend bewertbar. Insgesamt ist dennoch voraussichtlich bei der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von einer Unterschätzung auszugehen. Dies resultiert aus der zugrunde gelegten 5-Jahres-Prävalenz, die nicht ausreichend alle Patienten berücksichtigt.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 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 €[a]	Kommentar
Enzalutamid[b]	Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	47 233,12 bis 47 938,00	Die Angaben der Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation[c]		1389,12 bis 2094,00	

a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten.
b: Enzalutamid wird entsprechend der Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem LHRH-Analogon verabreicht [3].
c: Die konventionelle Androgendeprivation wird in Form einer medikamentösen Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten dargestellt.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; LHRH: Luteinisierungshormon freisetzendes Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/.

3. Astellas. Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://www.fachinfo.de.

4. 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 5.0 [online]. 04.2018 [Zugriff: 30.04.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

6. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. J Clin Oncol 2017; 35(27): 3097-3104.

7. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singapore 1994; 23(2): 129-138.

8. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

10. EORTC, Quality of Life Group. FAQ [online]. [Zugriff: 23.01.2019]. URL: https://qol.eortc.org/faq/#.

11. 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.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.

13. Kyriakopoulos CE, Antonarakis ES. Surrogate end points in early prostate cancer clinical states: ready for implementation? Ann Transl Med 2017; 5(24): 502.

14. Parikh RB, Prasad V. Metastasis-free survival in prostate cancer: faster drug approvals, better drugs? J Clin Oncol 2019; 37(4): 266-268.

15. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 2018; 36(15 Suppl): 5032.

16. Bhindi B, Karnes RJ. Novel nonsteroidal antiandrogens and overall survival in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2018; 74(4): 534-535.

17. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2013/2014. Berlin: RKI; 2017. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile.

18. Morgan C, McEwan P, Chamberlain G, Cabrera C, Parry D. PCN17: castration-resistant prostate cancer (CRPC); a UK epidemiology study. Value Health 2010; 13(3): A26.

19. 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.

20. Kantar Health. Market research CRPC: data on file. 2018.

21. Saad F, Mehra M, Small EJ, Lawson J, Dasgupta A, Hadaschik BA et al. PD10-04: a population-based study of the association of prostate-specific antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS). J Urol 2018; 199(4): e229.

22. Hechmati G, Arellano J, Haynes I, Gunther O, Worsfold A, Rider A. PCN118: impact of bone metastases on quality of life in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) at high risk for developing bone metastases. Value Health 2012; 15(7): A431.

23. Medipha Santé. Pamorelin LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. 18.09.2018. URL: https://www.fachinfo.de.

24. AstraZeneca. Zoladex 10,8 mg: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 04.12.2017]. URL: https://www.fachinfo.de.

25. Sanofi-Aventis. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 04.12.2017]. URL: https://www.fachinfo.de.

26. Ferring Arzneimittel. FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 17.01.2018]. URL: https://www.fachinfo.de.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

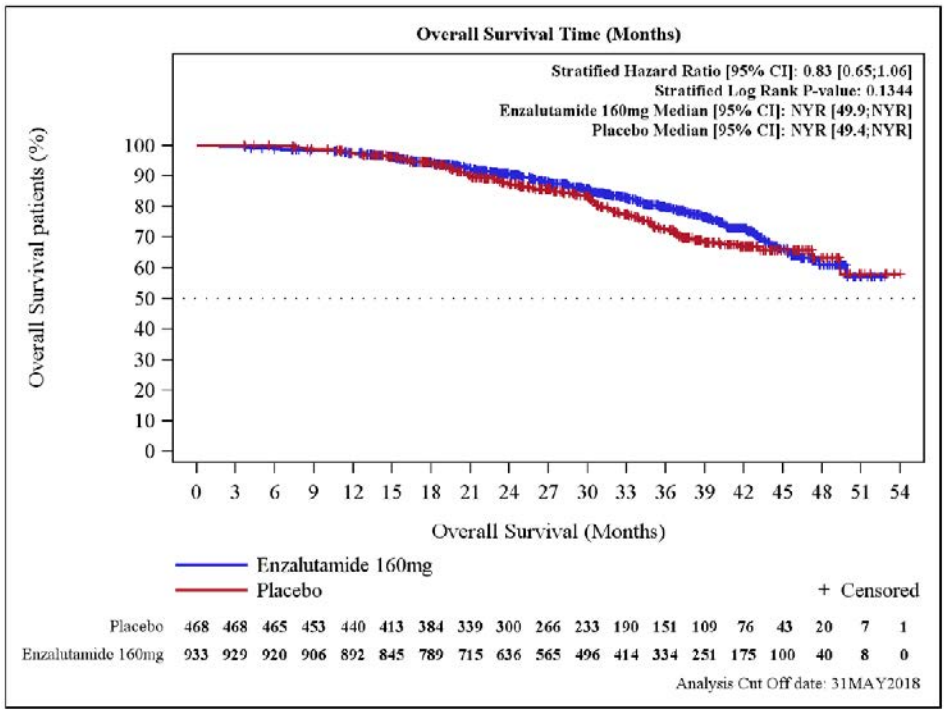

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, 2. Datenschnitt (31.05.2018)

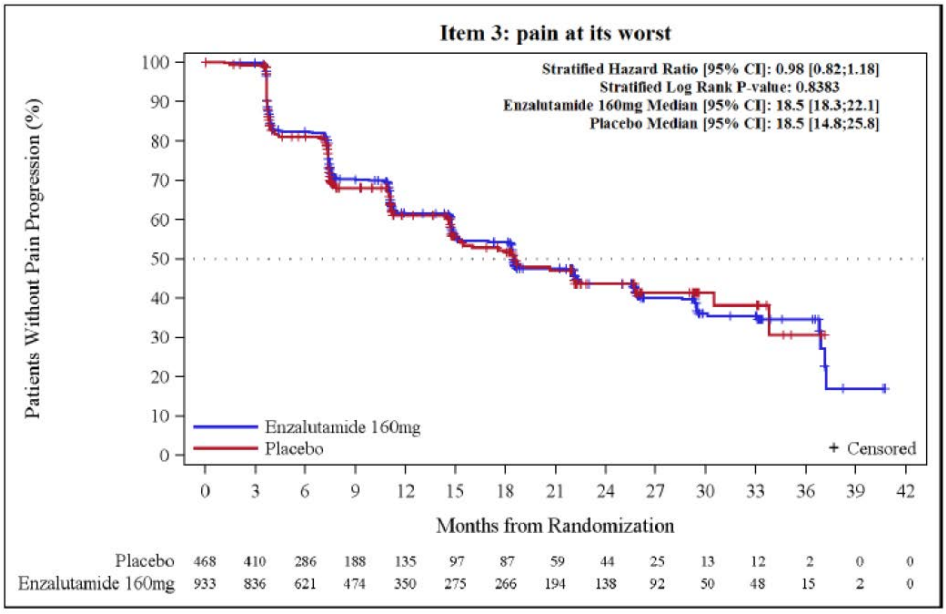

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3); Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

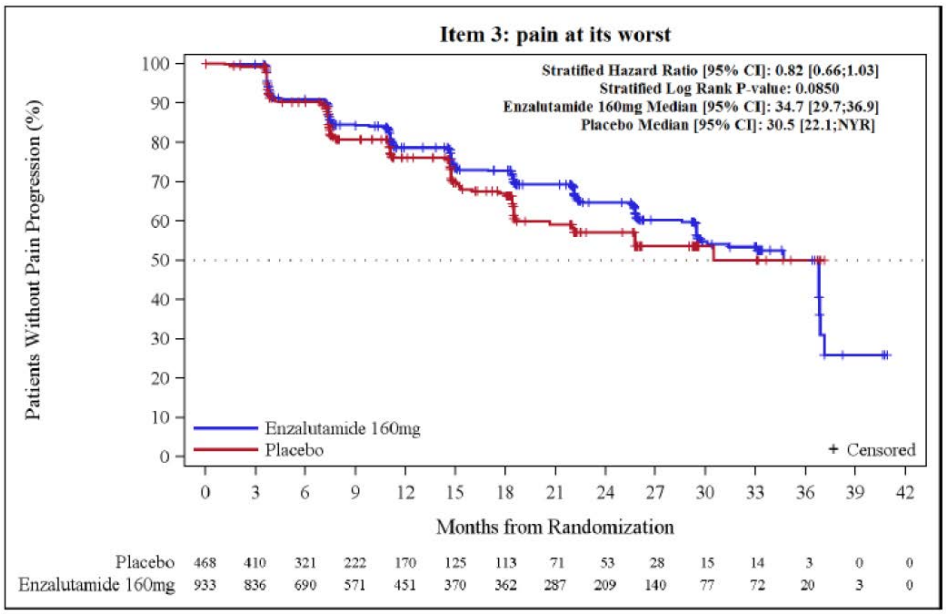

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3); Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

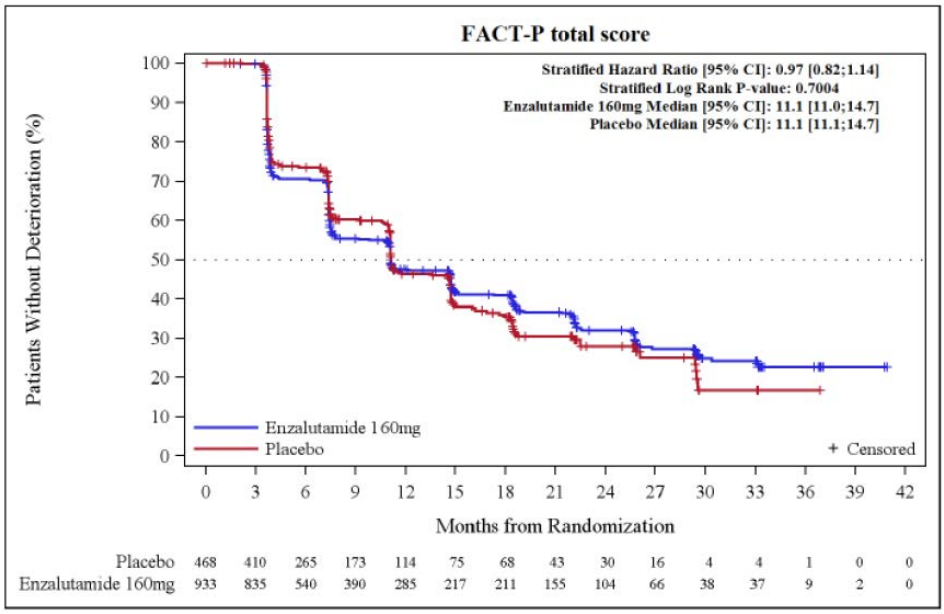

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore); Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

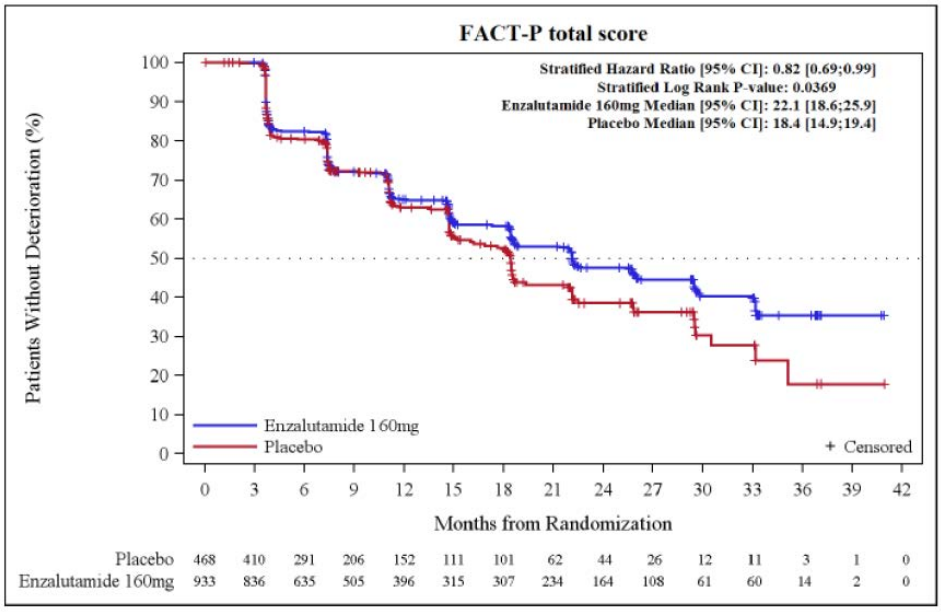

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore); Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung (ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

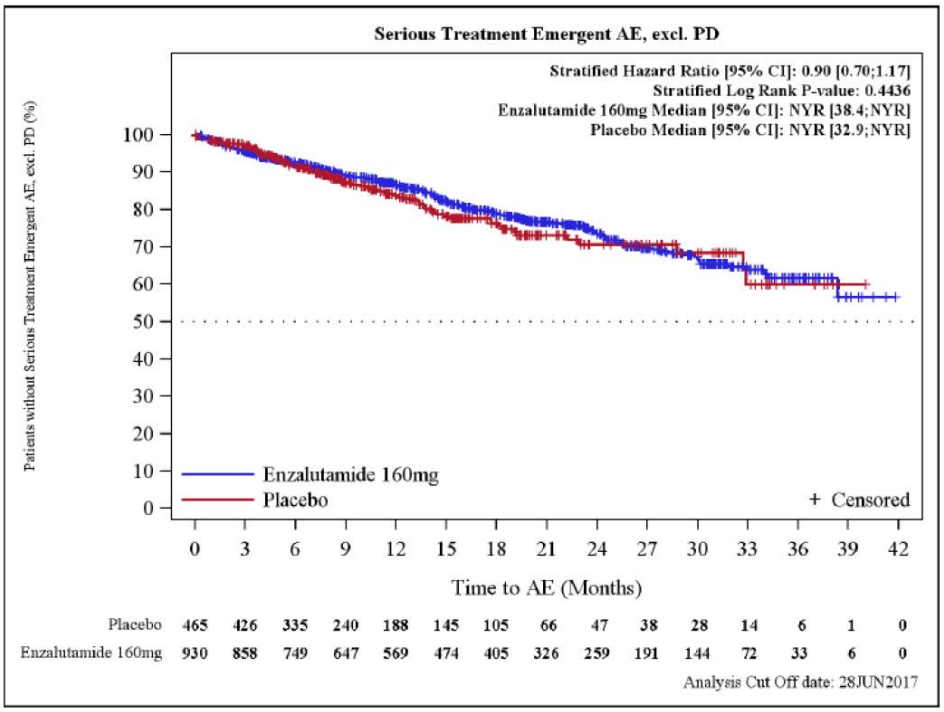

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

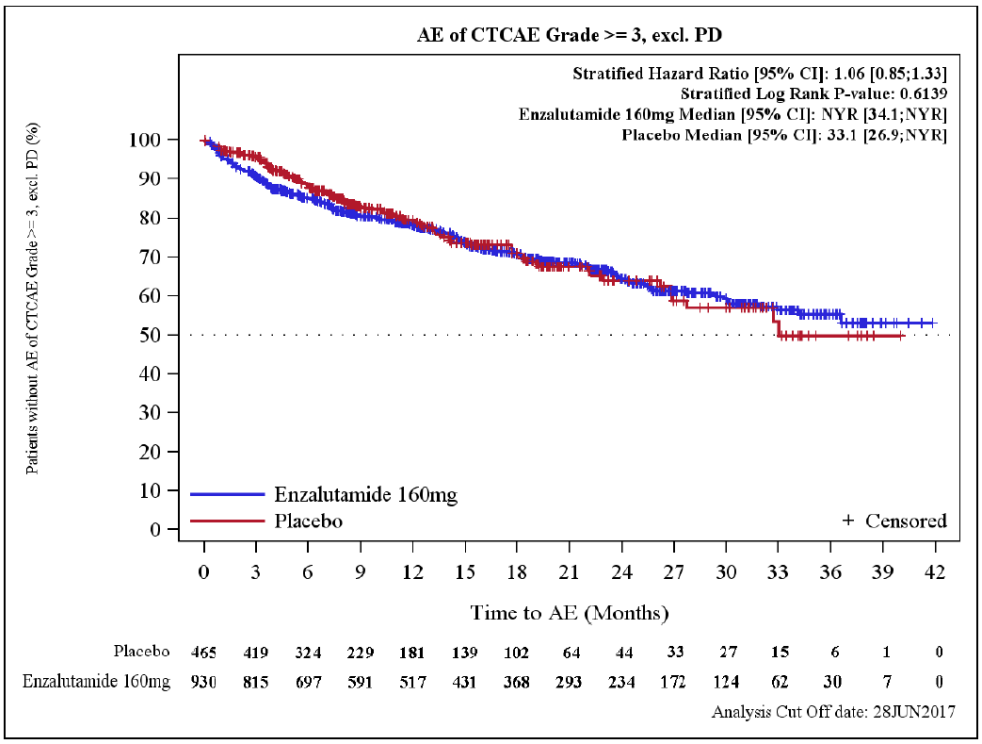

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

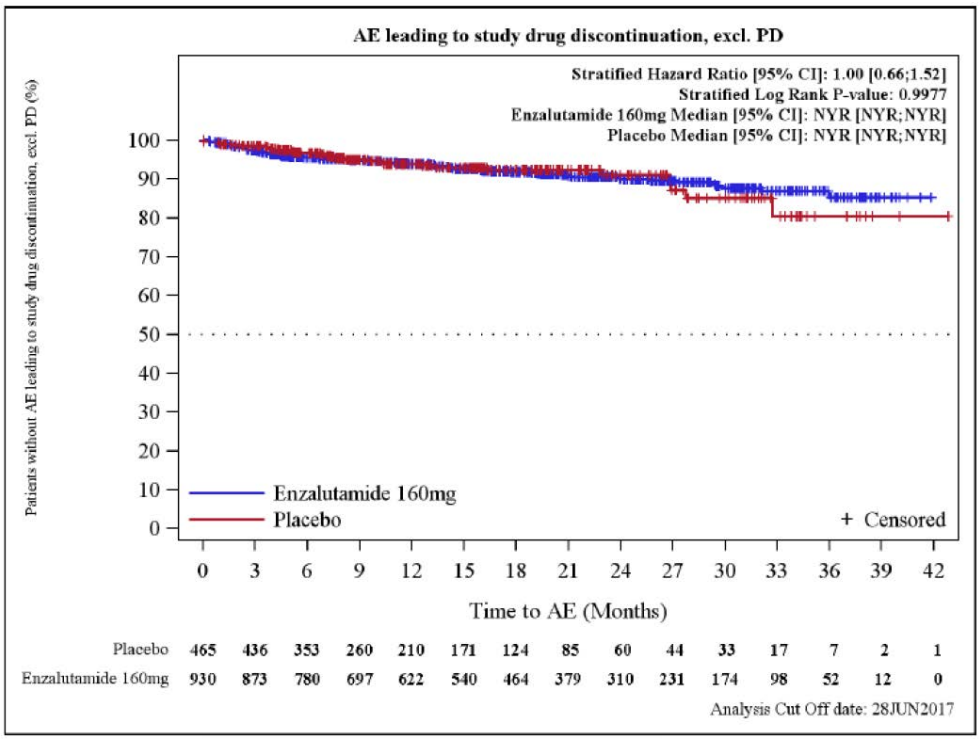

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

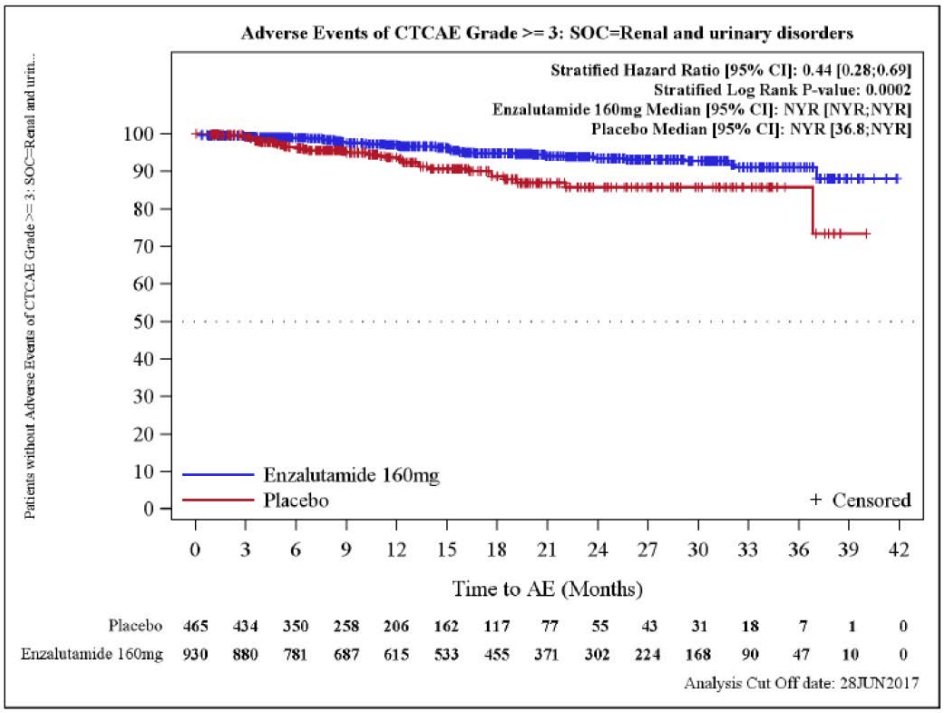

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

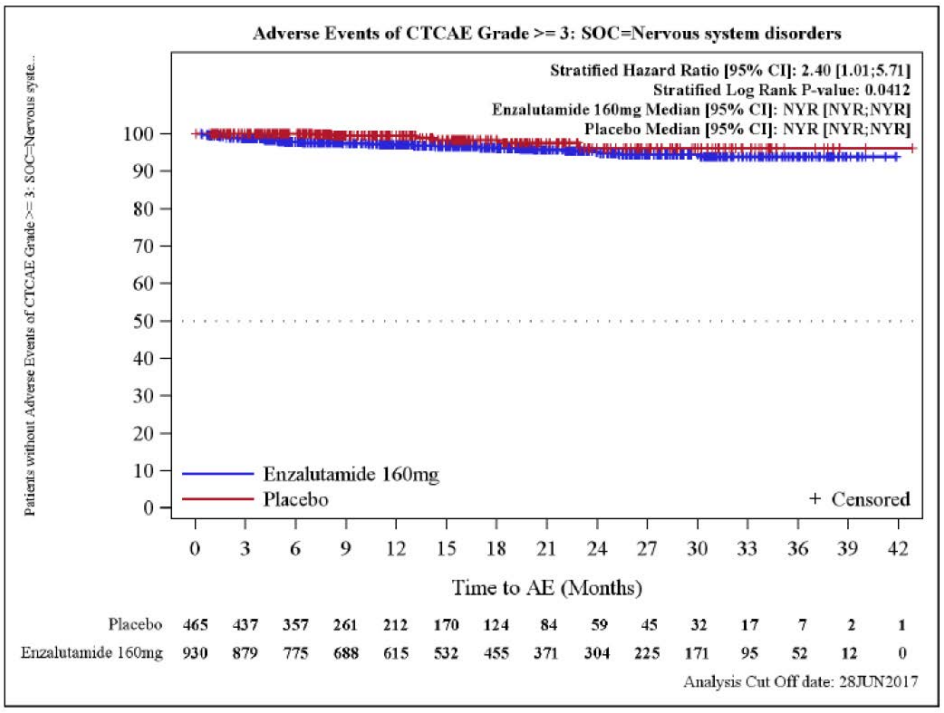

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

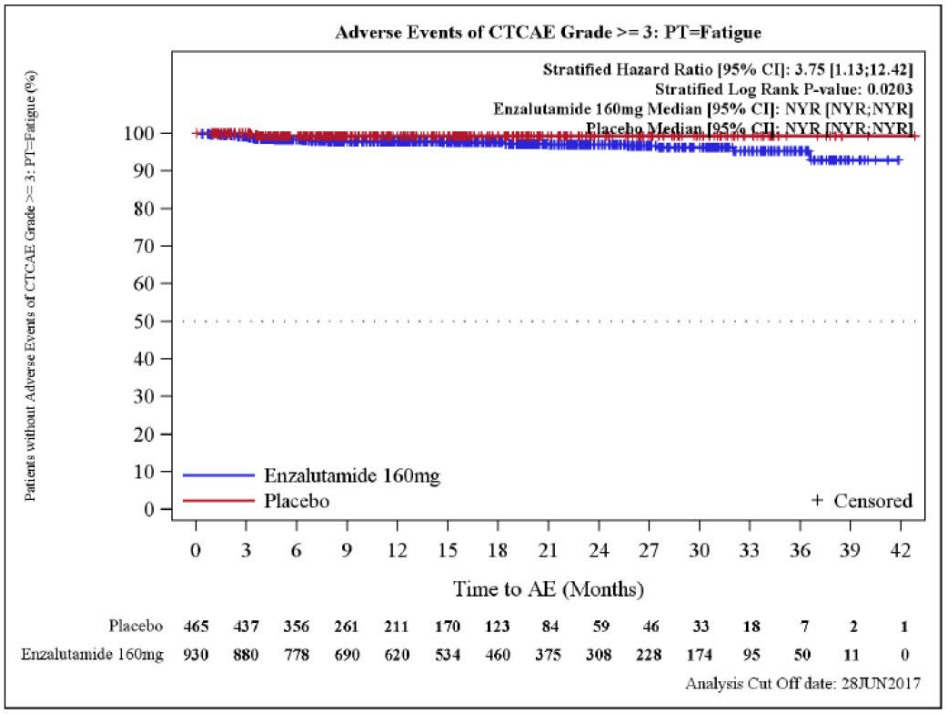

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

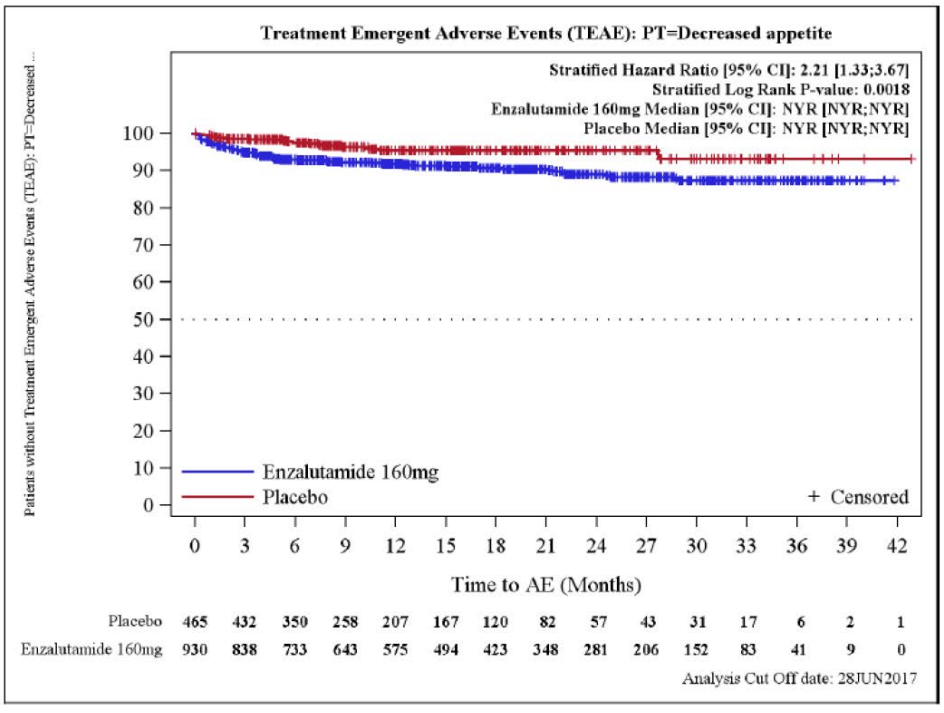

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Appetitabnahme (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

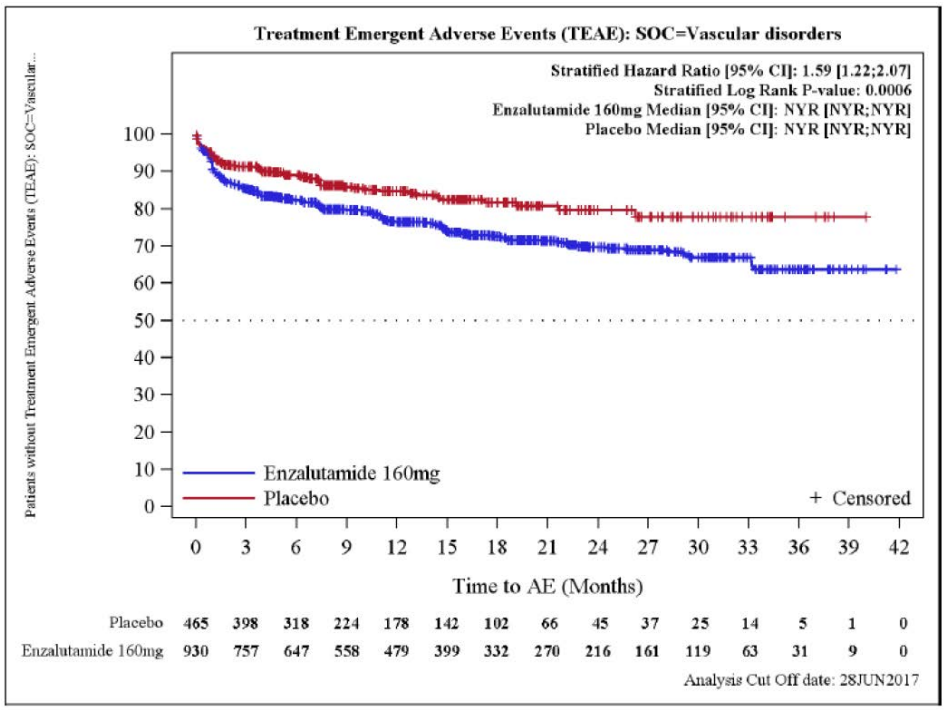

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

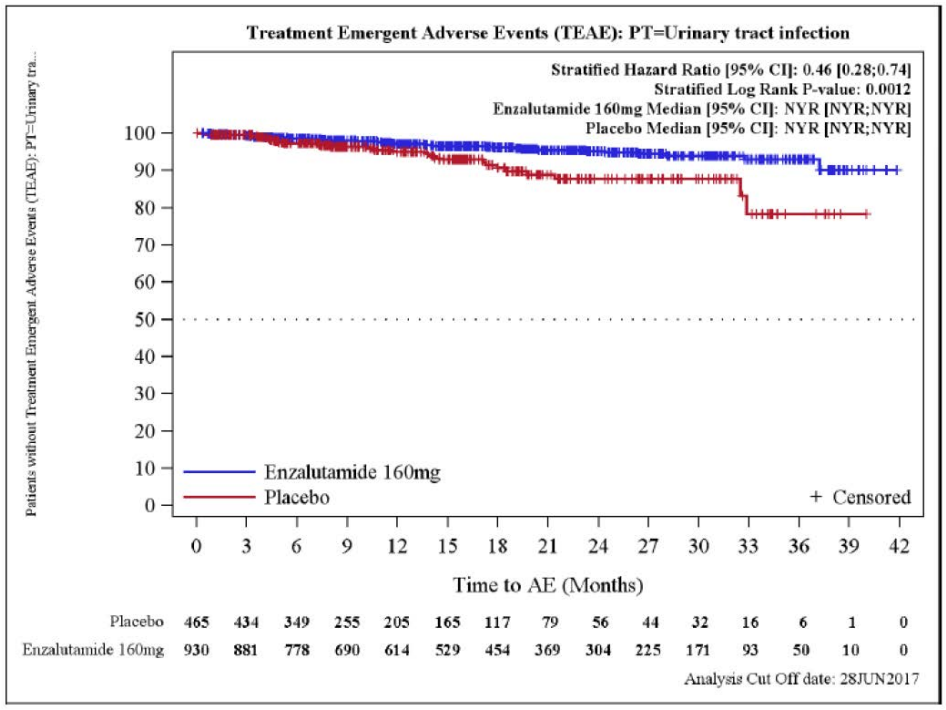

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Harnwegsinfektionen (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

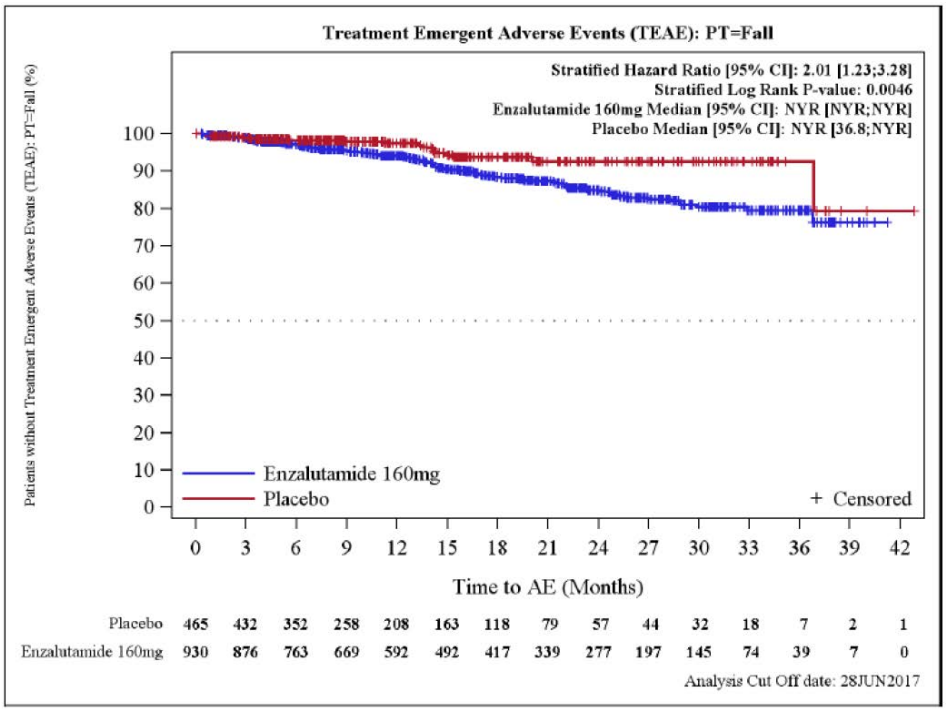

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Sturz (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid + ADT** **N = 930**	**Placebo + ADT** **N = 465**
PROSPER		
Gesamtrate UEs	808 (86,9)[b]	360 (77,4)[b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	48 (5,2)	22 (4,7)
Anaemie	31 (3,3)	17 (3,7)
Herzerkrankungen	82 (8,8)	24 (5,2)
Vorhofflimmern	13 (1,4)	6 (1,3)
Herzinsuffizienz	13 (1,4)	1 (0,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	36 (3,9)	11 (2,4)
Vertigo	18 (1,9)	4 (0,9)
Augenerkrankungen	66 (7,1)	10 (2,2)
Katarakt	16 (1,7)	3 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	352 (37,8)	148 (31,8)
Uebelkeit	106 (11,4)	40 (8,6)
Diarrhoe	91 (9,8)	45 (9,7)
Obstipation	85 (9,1)	32 (6,9)
Erbrechen	21 (2,3)	19 (4,1)
Abdominalschmerz	26 (2,8)	12 (2,6)
Schmerzen Oberbauch	23 (2,5)	9 (1,9)
Dyspepsie	25 (2,7)	5 (1,1)
Bauch aufgetrieben	17 (1,8)	10 (2,2)
Gastrooesophageale Refluxerkrankung	19 (2,0)	3 (0,6)
Flatulenz	15 (1,6)	6 (1,3)
Dysphagie	10 (1,1)	4 (0,9)
Gastritis	10 (1,1)	2 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	440 (47,3)	131 (28,2)
Ermuedung	303 (32,6)	64 (13,8)
Asthenie	82 (8,8)	28 (6,0)
Oedem peripher	43 (4,6)	22 (4,7)
Brustkorbschmerz	31 (3,3)	10 (2,2)
Fieber	13 (1,4)	6 (1,3)
Unwohlsein	13 (1,4)	3 (0,6)
Lokale Schwellung	10 (1,1)	4 (0,9)
Gangstoerung	10 (1,1)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (1,1)	4 (0,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid + ADT** **N = 930**	**Placebo + ADT** **N = 465**
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	227 (24,4)	103 (22,2)
Harnwegsinfektion	38 (4,1)	30 (6,5)
Infektion der oberen Atemwege	25 (2,7)	16 (3,4)
Nasopharyngitis	29 (3,1)	10 (2,2)
Pneumonie	21 (2,3)	6 (1,3)
Bronchitis	12 (1,3)	4 (0,9)
Herpes zoster	14 (1,5)	2 (0,4)
Atemwegsinfektion	11 (1,2)	3 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	196 (21,1)	52 (11,2)
Sturz	106 (11,4)	19 (4,1)
Rippenfraktur	39 (4,2)	7 (1,5)
Wirbelsaeulenkompressionsfraktur	17 (1,8)	4 (0,9)
Kontusion	10 (1,1)	2 (0,4)
Untersuchungen	118 (12,7)	35 (7,5)
Gewicht erniedrigt	55 (5,9)	7 (1,5)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	167 (18,0)	46 (9,9)
Appetit vermindert	89 (9,6)	18 (3,9)
Hyperglykaemie	16 (1,7)	3 (0,6)
Hypokaliaemie	11 (1,2)	5 (1,1)
Hyponatriaemie	10 (1,1)	2 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	284 (30,5)	119 (25,6)
Arthralgie	78 (8,4)	32 (6,9)
Rueckenschmerzen	73 (7,8)	33 (7,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	41 (4,4)	13 (2,8)
Schmerz im einer Extremitaet	32 (3,4)	12 (2,6)
Myalgie	29 (3,1)	11 (2,4)
Muskelspasmen	21 (2,3)	7 (1,5)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	19 (2,0)	5 (1,1)
Muskelschwaeche	15 (1,6)	8 (1,7)
Nackenschmerzen	12 (1,3)	7 (1,5)
Osteoarthrose	14 (1,5)	4 (0,9)
Knochenschmerzen	11 (1,2)	6 (1,3)
Arthritis	11 (1,2)	2 (0,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid + ADT** **N = 930**	**Placebo + ADT** **N = 465**
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	54 (5,8)	18 (3,9)
Erkrankungen des Nervensystems	302 (32,5)	69 (14,8)
Schwindelgefuehl	91 (9,8)	20 (4,3)
Kopfschmerz	85 (9,1)	21 (4,5)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	18 (1,9)	4 (0,9)
Geschmacksstoerung	18 (1,9)	1 (0,2)
Syndrom der ruhelosen Beine	18 (1,9)	0 (0,0)
Paraesthesie	12 (1,3)	5 (1,1)
Aufmerksamkeitsstoerungen	15 (1,6)	1 (0,2)
Lethargie	14 (1,5)	2 (0,4)
Somnolenz	12 (1,3)	4 (0,9)
Synkope	12 (1,3)	4 (0,9)
Hypoaesthesie	13 (1,4)	2 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	111 (11,9)	22 (4,7)
Schlaflosigkeit	39 (4,2)	15 (3,2)
Angst	26 (2,8)	2 (0,4)
Depression	23 (2,5)	4 (0,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	191 (20,5)	126 (27,1)
Haematurie	62 (6,7)	36 (7,7)
Pollakisurie	27 (2,9)	23 (4,9)
Harnretention	20 (2,2)	28 (6,0)
Harninkontinenz	26 (2,8)	9 (1,9)
Nykturie	21 (2,3)	13 (2,8)
Dysurie	14 (1,5)	16 (3,4)
Hydronephrose	4 (0,4)	14 (3,0)
Harndrang	10 (1,1)	8 (1,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	52 (5,6)	29 (6,2)
Gynaekomastie	28 (3,0)	8 (1,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	141 (15,2)	46 (9,9)
Dyspnoe	36 (3,9)	13 (2,8)
Husten	29 (3,1)	15 (3,2)
Epistaxis	19 (2,0)	2 (0,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid + ADT** **N = 930**	**Placebo + ADT** **N = 465**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	133 (14,3)	42 (9,0)
Pruritus	27 (2,9)	13 (2,8)
Ausschlag	21 (2,3)	11 (2,4)
trockene Haut	13 (1,4)	6 (1,3)
Hyperhidrosis	13 (1,4)	2 (0,4)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	25 (2,7)	11 (2,4)
Gefaesserkrankungen	244 (26,2)	71 (15,3)
Hitzewallung	121 (13,0)	36 (7,7)
Hypertonie	111 (11,9)	24 (5,2)
Hitzegefuehl	10 (1,1)	0 (0,0)

a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: mit Ereignissen, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden

ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; einschl.: einschließlich; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid** **N = 930**	**Placebo** **N = 465**
PROSPER		
Gesamtrate SUEs	226 (24,3)[b]	85 (18,3)[b]
Herzerkrankungen	45 (4,8)	11 (2,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (2,3)	10 (2,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (1,7)	6 (1,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	39 (4,2)	13 (2,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	31 (3,3)	7 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (1,9)	9 (1,9)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	34 (3,7)	10 (2,2)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (2,9)	7 (1,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	45 (4,8)	40 (8,6)
Haematurie	20 (2,2)	11 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (1,6)	5 (1,1)
Gefaesserkrankungen	11 (1,2)	3 (0,6)

a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: mit Ereignissen, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden

ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; einschl.: einschließlich; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo +ADT

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid + ADT** **N = 930**	**Placebo + ADT** **N = 465**
PROSPER		
Gesamtrate schwere UEs	292 (31,4)[b]	109 (23,4)[b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (1,8)	7 (1,5)
Herzerkrankungen	44 (4,7)	10 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (2,3)	11 (2,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (5,2)	10 (2,2)
Ermuedung	27 (2,9)	3 (0,6)
Asthenie	11 (1,2)	1 (0,2)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	45 (4,8)	10 (2,2)
Pneumonie	10 (1,1)	2 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (3,0)	10 (2,2)
Sturz	12 (1,3)	3 (0,6)
Untersuchungen	15 (1,6)	4 (0,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	16 (1,7)	7 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	21 (2,3)	7 (1,5)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	30 (3,2)	9 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	37 (4,0)	6 (1,3)
Synkope	10 (1,1)	2 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	46 (4,9)	36 (7,7)
Haematurie	16 (1,7)	13 (2,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	21 (2,3)	9 (1,9)
Gefaesserkrankungen	52 (5,6)	14 (3,0)
Hypertonie	43 (4,6)	10 (2,2)

a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: mit Ereignissen, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden

ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; einschl.: einschließlich; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid + ADT** **N = 930**	**Placebo + ADT** **N = 465**
PROSPER		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	96 (10,3)[b]	35 (7,5)[b]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (0,3)	0 (0,0)
Haemolytische Anaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Leukozytose	1 (0,1)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	1 (0,1)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	6 (0,6)	3 (0,6)
Herzinsuffizienz	3 (0,3)	0 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	1 (0,1)	1 (0,2)
Arrhythmie	1 (0,1)	0 (0,0)
Vorhofflimmern	0 (0,0)	1 (0,2)
Cor pulmonale	0 (0,0)	1 (0,2)
ventrikulaere Arrhythmie	1 (0,1)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (0,2)
Sehverschlechterung	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (1,3)	4 (0,9)
Uebelkeit	5 (0,5)	1 (0,2)
Dysphagie	2 (0,2)	1 (0,2)
Abdominalschmerz	0 (0,0)	2 (0,4)
Schmerzen Oberbauch	0 (0,0)	1 (0,2)
Obstipation	1 (0,1)	0 (0,0)
Duodenalstenose	1 (0,1)	0 (0,0)
Ulkus duodeni mit Blutung	1 (0,1)	0 (0,0)
Ileus	1 (0,1)	0 (0,0)
mesenteriale Venenthrombose	1 (0,1)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (0,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (3,0)	6 (1,3)
Ermuedung	20 (2,2)	0 (0,0)
Asthenie	6 (0,6)	2 (0,4)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,1)	2 (0,4)
Oedem peripher	0 (0,0)	2 (0,4)
Brustkorbbeschwerden	1 (0,1)	0 (0,0)
Brustkorbschmerz	1 (0,1)	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid + ADT** **N = 930**	**Placebo + ADT** **N = 465**
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	4 (0,4)	1 (0,2)
Bronchopneumonie	1 (0,1)	1 (0,2)
Lungeninfektion	1 (0,1)	0 (0,0)
orale Candidose	1 (0,1)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	1 (0,1)	0 (0,0)
Urosepsis	1 (0,1)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,1)	0 (0,0)
Sturz	1 (0,1)	0 (0,0)
subdurales Haematom	1 (0,1)	0 (0,0)
Untersuchungen	4 (0,4)	0 (0,0)
Gewicht erniedrigt	3 (0,3)	0 (0,0)
Alaninaminotransferase erhoeht	1 (0,1)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhoeht	1 (0,1)	0 (0,0)
alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	1 (0,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	5 (0,5)	0 (0,0)
Appetit vermindert	4 (0,4)	0 (0,0)
Hyperglykaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Hyponatriaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (0,6)	3 (0,6)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2 (0,2)	1 (0,2)
Knochenschmerzen	2 (0,2)	0 (0,0)
Rueckenschmerzen	1 (0,1)	0 (0,0)
Muskelschwaeche	0 (0,0)	1 (0,2)
pathologische Fraktur	1 (0,1)	0 (0,0)
Spondylitis	0 (0,0)	1 (0,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (2,0)	6 (1,3)
Adenokarzinom des Kolons	2 (0,2)	1 (0,2)
Lebermetastasen	2 (0,2)	1 (0,2)
chronische lymphatische Leukaemie	2 (0,2)	0 (0,0)
Wirbelsaeulenmetastasen	1 (0,1)	1 (0,2)
akute myeloische Leukaemie	1 (0,1)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Magens	1 (0,1)	0 (0,0)
Blasenkrebs	1 (0,1)	0 (0,0)
Neubildung des Gehirns	1 (0,1)	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid + ADT** **N = 930**	**Placebo + ADT** **N = 465**
kolorektales Adenokarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
Boesartige Neubildung unbekannter Primaerlokalisation	1 (0,1)	0 (0,0)
Mesotheliom	1 (0,1)	0 (0,0)
Knochenmetastasen	0 (0,0)	1 (0,2)
Lymphknotenmetastasen	1 (0,1)	0 (0,0)
Bauchfellmetastasen	1 (0,1)	0 (0,0)
metastatische Neubildung	1 (0,1)	0 (0,0)
Progression einer Neubildung	1 (0,1)	0 (0,0)
Pankreaskarzinom mit Metastasen	0 (0,0)	1 (0,2)
rektales Adenokarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
kleinzelliges Lungenkarzinom	1 (0,1)	0 (0,0)
Adenokarzinom des Duenndarms	1 (0,1)	0 (0,0)
Waldenstroem Makroglobulinaemie	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen des Nervensystems	25 (2,7)	7 (1,5)
apoplektischer Insult	3 (0,3)	1 (0,2)
Kopfschmerz	2 (0,2)	1 (0,2)
Rueckenmarkskompression	2 (0,2)	1 (0,2)
kognitive Stoerung	2 (0,2)	0 (0,0)
Schwindelgefuehl	2 (0,2)	0 (0,0)
ischaemischer Schlaganfall	2 (0,2)	0 (0,0)
Lethargie	2 (0,2)	0 (0,0)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	2 (0,2)	0 (0,0)
Synkope	1 (0,1)	1 (0,2)
Aphasie	1 (0,1)	0 (0,0)
Hirnblutung	1 (0,1)	0 (0,0)
zerebrale Ischaemie	0 (0,0)	1 (0,2)
Konvulsion	1 (0,1)	0 (0,0)
Demenz vom Alzheimertyp	1 (0,1)	0 (0,0)
Diplegie	1 (0,1)	0 (0,0)
Enzephalopathie	1 (0,1)	0 (0,0)
Geistige Beeintraechtigungen	0 (0,0)	1 (0,2)
Paraesthesie	0 (0,0)	1 (0,2)
Morbus Parkinson	1 (0,1)	0 (0,0)
transitorische ischaemische Attacke	1 (0,1)	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Enzalutamid + ADT** **N = 930**	**Placebo + ADT** **N = 465**
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,3)	1 (0,2)
Depression	3 (0,3)	0 (0,0)
Affekterkrankung	1 (0,1)	0 (0,0)
Schlaflosigkeit	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (0,3)	7 (1,5)
Haematurie	2 (0,2)	1 (0,2)
obstruktive Uropathie	0 (0,0)	2 (0,4)
Hydronephrose	0 (0,0)	1 (0,2)
Symptome der unteren Harnwege	0 (0,0)	1 (0,2)
Nykturie	0 (0,0)	1 (0,2)
Nierenfunktionsbeeintraechtigung	1 (0,1)	0 (0,0)
Harnretention	1 (0,1)	0 (0,0)
Harnwegsobstruktion	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (0,8)	3 (0,6)
Dyspnoe	3 (0,3)	1 (0,2)
Ersticken	1 (0,1)	0 (0,0)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	0 (0,0)	1 (0,2)
Belastungsdyspnoe	1 (0,1)	0 (0,0)
Schluckauf	1 (0,1)	0 (0,0)
Hydrothorax	0 (0,0)	1 (0,2)
interstitielle Lungenerkrankung	1 (0,1)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (0,1)	0 (0,0)
Lungenembolie	0 (0,0)	1 (0,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (0,2)	0 (0,0)
Hyperhidrosis	1 (0,1)	0 (0,0)
Urtikaria	1 (0,1)	0 (0,0)
Gefaesserkrankungen	1 (0,1)	1 (0,2)
Aortenstenose	0 (0,0)	1 (0,2)
Hypertonie	1 (0,1)	0 (0,0)

a: MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b: mit Ereignissen, die als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden

ADT: Androgendeprivationstherapie; einschl.: einschließlich; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Udo Ehrmann, Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS e. V.), Bonn	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?