

IQWiG-Berichte – Nr. 198

**Enzalutamid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-33
Version: 1.0
Stand: 28.11.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Enzalutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

02.09.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-33

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Gerhard Jakse, Medizinische Fakultät der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Anne Catharina Brockhaus
- Andreas Gerber-Grote
- Wolfram Groß
- Michaela Florina Kerekes
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Enzalutamid, Prostatatumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Enzalutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	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	16
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	31
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.5.2.1 Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung	34
2.5.2.2 Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	36
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	37
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	38
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	39
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	39
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	39
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	39
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	39
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	42
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	42
2.7.2.3.2 Studienpool	43
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	43

2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	43
2.7.2.4.3	Ergebnisse	45
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	52
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	52
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	52
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	53
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	53
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	54
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	55
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	55
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	55
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	55
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	55
3	Kosten der Therapie	56
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	56
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	56
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	56
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	56
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	57
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	57
3.2.1	Behandlungsdauer	57
3.2.2	Verbrauch	57
3.2.3	Kosten.....	58
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	58
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	58
3.2.6	Versorgungsanteile	58
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	58

4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	59
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	59
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	59
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	60
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	60
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	60
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	61
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	62
6	Literatur	64
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen		66
Anhang B – Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....		68
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	9
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	10
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	15
Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	16
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	18
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	19
Tabelle 9: Ergebnisse (Gesamtüberleben und Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	22
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	23
Tabelle 11: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	23
Tabelle 12: Subgruppen mit Hinweisen auf Interaktion (Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation): RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	28
Tabelle 13: Subgruppen mit Hinweisen auf Interaktion (Änderung der Schmerzintensität): RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	29
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + BSC vs. BSC ...	32
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab	35
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Alter ergab	36
Tabelle 17: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.....	37

Tabelle 18: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.....	60
Tabelle 19: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	61
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	61
Tabelle 21: Ergebnisse (Nebenwirkungen, naive Proportionen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	66
Tabelle 22: Häufigste (≥ 2 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens 1 Behandlungsarm) schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	67

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC, Datenschnitt am 25.09.2011 (Interimsanalyse).....	68
Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC, Datenschnitt am 16.12.2011 (Datenbankschluss)	68
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve (Morbidität: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	69
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve (Morbidität: Zeit bis zur Schmerzprogression) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
BSC	best supportive care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	case report form (Fallberichtsbogen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	defined daily dose
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
PT	preferred term (bevorzugter Ausdruck)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
rPFS	radiographic progression-free survival (radiografisches progressionsfreies Überleben)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analog-Skala
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

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 SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2013 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enzalutamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.09.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Für die Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die einen Vergleich von Enzalutamid mit oder ohne BSC versus BSC untersuchten.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ging eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ein.

Ergebnisse

In die Bewertung ging die Studie AFFIRM (die Zulassungsstudie von Enzalutamid für das zu bewertende Anwendungsgebiet) ein.

Studiencharakteristika

Die Studie AFFIRM ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Es wurden 1199 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 800 Patienten in den Enzalutamidarm und 399 Patienten in den Placeboarm. Da die BSC nicht Teil der randomisierten Studienbehandlung war, wurde geprüft, ob die Patienten im Placeboarm eine Begleitbehandlung erhielten, welche die BSC hinreichend abbildet. Dabei ergaben sich Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich der Schmerzbehandlung. Die Schmerzbehandlung wurde in den ersten 13 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung auf ein einzelnes langwirksames narkotisches Schmerzmittel, ein Medikament zur Behandlung von Durchbruchschmerzen (rescue medication) und, sofern notwendig, auf einen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff festgelegt. Von den Festlegungen bzgl. der Begleittherapie (und damit auch der Schmerztherapie) durfte nur abgewichen werden, falls es für das Wohlbefinden des Patienten absolut notwendig war, wobei der Verbleib des Patienten in der Studie mit dem medizinischen Monitor des pU abgestimmt werden musste. Anhand dieser Informationen blieb unklar, ob für die Patienten in diesem Zeitraum eine adäquate Schmerztherapie gewährleistet war. Aufgrund dessen ist die Studie AFFIRM insgesamt mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Dies wurde bei der

Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, indem die Wahrscheinlichkeit um eine Stufe (z. B. von Hinweis auf Anhaltspunkt) reduziert wurde. Im Folgenden wird die Behandlung im Placeboarm der Studie trotz der Unklarheit als „BSC“ bezeichnet.

Die Studienbehandlung wurde bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung des Patienten, bis zum Auftreten von Sicherheitsbedenken (z. B. nicht akzeptabler Toxizität) oder dem Auftreten einer Progression (Knochenmetastasen, Weichteilgewebemetastasen oder skelettbezogene Komplikation) und anschließender Behandlung mit einer systemischen antineoplastischen Therapie fortgeführt. Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 8,3 Monate im Enzalutamidarm und 3,0 Monate im Placeboarm.

Nach dem Ende der Studienbehandlung durchliefen die Patienten zunächst eine Nachbeobachtung zur Erhebung unerwünschter Ereignisse (UE) von bis zu 30 Tagen und danach bis zum Studienende alle 12 Wochen eine Langzeitnachbeobachtung. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Ursprünglich waren für die Studie eine Interimsanalyse nach 520 Todesfällen und eine finale Analyse nach 650 Todesfällen geplant. Die Interimsanalyse wurde wie geplant nach 520 Todesfällen durchgeführt und die Datenerhebung wegen des Ergebnisses zur Wirksamkeit für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben und der Pharmakovigilanz eingestellt.

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus der Interimsanalyse herangezogen.

Verzerrungspotenzial

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

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und Zeit bis zur Schmerzprogression als niedrig bewertet. Für den Endpunkt Änderung der Schmerzintensität wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet. Für die eingeschlossenen Endpunkte zu UE waren die Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar, da die Auswertungen auf Basis der naiven Proportionen von Patienten mit Ereignissen aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten in den beiden Behandlungsarmen für die Nutzenbewertung nur eingeschränkt verwertbar waren.

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Enzalutamid + BSC ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Auf Basis der Gesamtpopulation der Studie AFFIRM ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal

viszerale Metastasen zum Zeitpunkt des Screenings (Interaktionstest: $p = 0,15$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit viszeraler bzw. ohne viszerale Metastasierung notwendig.

Für die Patienten ohne viszerale Metastasierung ergab die Behandlung mit Enzalutamid + BSC eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für die Patienten ohne viszerale Metastasierung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für die Patienten mit viszeraler Metastasierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer des Gesamtüberlebens. Ein Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung für den Endpunkt Gesamtüberleben ist damit nicht belegt.

Morbidität

Die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation war unter Behandlung mit Enzalutamid + BSC statistisch signifikant länger als unter einer Behandlung mit Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation. Zusätzlich zeigte sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: $p = 0,199$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre notwendig. Die Behandlung mit Enzalutamid + BSC ergab eine statistisch signifikante Verlängerung für die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation im Vergleich zu Placebo + BSC sowohl für die Patienten < 65 Jahre als auch für die Patienten ≥ 65 Jahre. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation.

Die Zeit bis zur Schmerzprogression war unter Behandlung mit Enzalutamid + BSC statistisch signifikant länger als unter einer Behandlung mit Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Zeit bis Schmerzprogression.

Die Behandlung mit Enzalutamid + BSC ergab auf Basis der stetigen Daten der Änderung der Schmerzintensität statistisch signifikant weniger Schmerzen im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Änderung der Schmerzintensität.

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zu Lähmungen und lähmungsbedingter Harninkontinenz verfügbar. Ein Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC bezüglich des Endpunkts Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + BSC. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung ist davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Enzalutamid + BSC bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3).

Hinsichtlich der Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In diesen Fällen ist nur eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für die SUE und Therapieabbruch wegen UE nicht belegt.

Für die Krampfanfälle liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor. Ein größerer oder geringerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen erfolgte getrennt für die beiden relevanten Subgruppenmerkmale viszerale Metastasierung und Alter. Auf Basis der dargestellten Ergebnisse wurden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Enzalutamid in Kombination mit BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich positive Effekte, jeweils gleicher Wahrscheinlichkeit (Anhaltspunkt). Diese zeigten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Für die Endpunkte Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und Zeit bis zur Schmerzprogression ist das Ausmaß jeweils beträchtlich. Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte Änderung der Schmerzintensität und schwere UE ist nicht quantifizierbar. Die Ausmaßkategorie „nicht quantifizierbar“ ist ein Ausdruck der Unsicherheit hinsichtlich der Größe des

Effekts und kann auch die Ausmaßkategorie „erheblich“ umfassen. Im vorliegenden Fall wird aufgrund der jeweiligen Effektgrößen jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Schwelle zur Ausmaßkategorie „erheblich“ erreicht wird. Insgesamt ergibt sich damit ohne Berücksichtigung der Ergebnisse, bei denen sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab, zunächst ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC.

Für Patienten mit viszeraler Metastasierung ergaben sich keine zusätzlichen positiven oder negativen Effekte, sodass sich die Gesamtaussage (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen) für diese Patienten nicht ändert. Für Patienten ohne viszerale Metastasierung ergibt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dadurch verändert sich für diese Patienten auch die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auf einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

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

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

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

Zusammenfassung

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

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 war die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie BSC (z. B. adäquate Schmerztherapie) festgelegt, wobei unter BSC die Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Für die Nutzenbewertung konnten Studien berücksichtigt werden, die einen Vergleich von Enzalutamid mit oder ohne BSC versus BSC untersuchten.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte anhand direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien (RCTs).

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Enzalutamid (bis zum 01.07.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Enzalutamid (letzte Suche am 08.07.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Enzalutamid (letzte Suche am 25.06.2013)

Eigene Recherchen zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Recherche in bibliografischen Datenbanken zu Enzalutamid (letzte Suche am 20.09.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Enzalutamid (letzte Suche am 12.09.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 2 aufgelistete Studie AFFIRM eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
AFFIRM	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie. Bei der eingeschlossenen Studie (AFFIRM) handelt es sich um die Zulassungsstudie für Enzalutamid.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Charakterisierung der Studie und der Interventionen

Tabelle 3 und Tabelle 4 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
AFFIRM	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, Phase III Studie, parallel	Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet	Enzalutamid + BSC (N = 800) Placebo + BSC (N = 399)	Screening: ≤ 28 Tage vor Beginn der Studienbehandlung. Studienbehandlung: bis zur Rücknahme der Einwilligungserklärung, bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität, bis zum Auftreten einer bestätigten Progression und Beginn einer systemischen antineoplastischen Therapie oder bis zum Tod. Nachbeobachtung für unerwünschte Ereignisse: Bis 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation Langzeitnachbeobachtung: alle 12 Wochen bis zum Studienende	156 Studienzentren aus 15 Ländern in Australien, Europa, Nordamerika, Südafrika und Südamerika 9/2009 – 09/2011 (Datenschnitt der Interimsanalyse) Die Interimsanalyse nach dem 520. Todesfall führte zur Beendigung der Studie.	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Skelettbezogene Komplikationen, Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. BSC: best supportive care; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
AFFIRM	Enzalutamid 160 mg/täglich (4 Kapseln mit je 40 mg)	Placebo 4 Kapseln täglich	Im Studienbericht wird lediglich beschrieben, welche Einschränkungen für die Begleitbehandlungen galten (siehe die Erläuterungen unten).
Erläuterungen zur Umsetzung von BSC			
Bei den Begleitmedikamenten zur palliativen Behandlung galten die folgenden Einschränkungen: In den ersten 13 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung durfte nur jeweils 1 Typ eines langwirksamen narkotischen Analgetikums, eines Analgetikums für Durchbruchschmerzen und eines nichtsteroidalen entzündungshemmenden Medikamentes verwendet werden. Die Dosis und Anwendung anderer Medikamente mit einem Einfluss auf den Schmerz wurden in der Screening-Periode festgelegt und sollten ebenfalls in den ersten 13 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung nicht geändert werden. Kortikosteroide für den systemischen Gebrauch durften bis zu einer Tagesdosis von 10 mg äquivalent zu Prednison oder Prednisolon gegeben werden. Falls ein Patient zu Studienbeginn mit Bisphosphonaten behandelt wurde sollte die Behandlung fortgeführt werden, wobei die Dosis im Verlauf der Studie nicht geändert werden sollte. Abweichungen waren nur erlaubt, falls sie für das Wohlbefinden des Patienten absolut notwendig waren. Bei Abweichungen musste mit dem medizinischen Monitor des Sponsors abgestimmt werden, ob der Patient weiterhin für die Studie geeignet war.			
BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die Studie AFFIRM ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Sie war multizentrisch angelegt und wurde in Australien, Europa, Nord- und Südamerika sowie Südafrika durchgeführt. In die Studie wurden Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, eingeschlossen.

Es wurden 1199 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 800 Patienten in den Enzalutamidarm und 399 Patienten in den Placeboarm. Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Enzalutamid wurden für die in die Studie eingeschlossenen Patienten insgesamt als erfüllt angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Die Patienten im Enzalutamidarm erhielten 160 mg Enzalutamid pro Tag. Die Patienten im Placeboarm erhielten Placebo. Die Studienbehandlung mit Enzalutamid wurde gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht [3].

Damit die Studie AFFIRM als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung bewertet werden konnte, war anhand der Begleitbehandlungen zu prüfen, ob die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) in der placebokontrollierten Studie adäquat umgesetzt wurde. Hier ergaben sich Unsicherheiten insbesondere hinsichtlich der Schmerzbehandlung.

Laut den Angaben im Studienprotokoll und im Studienbericht wurde die Schmerzbehandlung in den ersten 13 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung auf ein einzelnes langwirksames narkotisches Schmerzmittel, ein Medikament zur Behandlung von Durchbruchschmerzen (rescue medication) und, sofern notwendig, auf einen nichtsteroidalen entzündungshemmenden Wirkstoff festgelegt. Von den Festlegungen bzgl. der Begleittherapie (und damit auch der Schmerztherapie) durfte nur abgewichen werden, falls es für das Wohlbefinden des Patienten absolut notwendig war, wobei der Verbleib des Patienten in der Studie mit dem medizinischen Monitor des pU abgestimmt werden musste. Anhand dieser Informationen blieb unklar, ob für die Patienten in diesem Zeitraum eine adäquate Schmerztherapie gewährleistet war. Insbesondere hinsichtlich der stark wirksamen Schmerzmittel (z. B. Weltgesundheitsorganisation [WHO] Stufe 3) kann für einen Patienten eine Umstellung des Schmerzmittels aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder mangelnder Wirksamkeit notwendig werden. In Anbetracht der hohen Hürden, die sich aus den Anforderungen des Studienprotokolls ergaben, ist fraglich, ob eine solche Umstellung durch die Prüfärzte in adäquatem Umfang und zu einem adäquaten Zeitpunkt durchgeführt wurde. Darüber hinaus wurde aus den Angaben in den Studienunterlagen nicht klar, wie mit Patienten umgegangen wurde, die beim Studienbeginn noch keine Schmerztherapie erhalten hatten. Laut Studienbericht (nicht jedoch laut Studienprotokoll) wurden die Schmerzmittel nur für diejenigen Patienten festgelegt, die bei der Screening-Visite (bis zu 4 Wochen vor der Randomisierung) eine Schmerztherapie benötigten. Da 83 % der Patienten im Studienverlauf mindestens ein Schmerzmittel als Begleitmedikament erhielten, betraf dies mindestens 17 % der Patienten. Weiterhin ging aus dem Fallberichtsbogen (case report form [CRF]) nicht hervor, wie die Festlegung der Schmerztherapie für die ersten 13 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung zu dokumentieren war. Daher ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen, wie und ggf. welche Schmerzmittel für die Patienten festgelegt wurden.

Anhand der im Verlauf der Studie gegebenen Begleitmedikamenten ist zu erkennen, dass im Placeboarm ein höherer Anteil der Patienten mit stark wirksamen Schmerzmitteln (WHO Stufe 3) behandelt wurde als im Enzalutamidarm. Dies kann zwar als Hinweis gewertet werden, dass irgendwann im Studienverlauf eine individuelle Schmerztherapie bei den Patienten im Sinne einer BSC angewendet wurde, gibt aber keinen Aufschluss über die Schmerzmittelgabe in den ersten 13 Wochen nach Studieneinschluss.

Eine Strahlentherapie des Knochens war als Begleitbehandlung erlaubt. Allerdings führte die Strahlentherapie des Knochens dazu, dass der Patient das Kriterium einer skelettbezogenen Komplikation und damit das Kriterium einer Progression erfüllte. Wie weiter unten in diesem Abschnitt erwähnt, führte eine Progression zum Abbruch der Studienbehandlung, falls zusätzlich eine anschließende Behandlung mit einer systemischen antineoplastischen Therapie geplant war.

Schließlich sei angemerkt, dass sich in den Studienunterlagen kein Hinweis findet, dass die Patienten jegliche palliative Behandlung gemäß Leitlinien erhalten konnten.

Insbesondere aufgrund der Einschränkungen bei der Schmerztherapie in den ersten 13 Wochen blieb daher unklar, ob die für die vorliegende Fragestellung zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie AFFIRM adäquat umgesetzt wurde. Aufgrund dessen war die Studie AFFIRM für die Fragestellung der Nutzenbewertung insgesamt mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Dies wurde bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt, indem die Wahrscheinlichkeit um eine Stufe (z. B. von Hinweis auf Anhaltspunkt) reduziert wurde. Im Folgenden wird die Behandlung im Placeboarm der Studie trotz der Unklarheit als „BSC“ bezeichnet.

Die Einschätzung hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weicht von derjenigen des pU ab, der beschreibt, dass die Patienten in beiden Studienarmen neben der Therapie Enzalutamid bzw. Placebo eine individualisierte unterstützende Behandlung nach BSC, z. B. eine adäquate Schmerztherapie erhielten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

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

- Rücknahme der Einwilligungserklärung des Patienten,
- Sicherheitsbedenken (z. B. nicht akzeptabler Toxizität),
- Auftreten einer Progression (Knochenmetastasen, Weichteilgewebemetastasen oder skelettbezogene Komplikation) und anschließende Behandlung mit einer systemischen antineoplastischen Therapie.

Nach dem Ende der Studienbehandlung durchliefen die Patienten zunächst eine Nachbeobachtung zur Erhebung von UE von bis zu 30 Tagen und danach bis zum Studienende alle 12 Wochen eine Langzeitnachbeobachtung. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben.

Ursprünglich waren für die Studie eine Interimsanalyse nach 520 Todesfällen und eine finale Analyse nach 650 Todesfällen geplant. Die Interimsanalyse wurde wie geplant nach 520 Todesfällen durchgeführt und die Datenerhebung wegen der Ergebnisse zur Wirksamkeit für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben und der Pharmakovigilanz eingestellt, weshalb die ursprünglich geplante finale Analyse nicht durchgeführt wurde. Der pU hat den Zulassungsbehörden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für 3 weitere Datenschnitte vorgelegt. Für diese 3 Datenschnitte liegen keine Informationen zur Behandlung der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vor. Es ist daher unklar, wie viele Patienten zum Zeitpunkt der Datenschnitte noch unter der randomisierten Behandlung waren. Der Einfluss von Behandlungen zum Zeitpunkt der Datenschnitte auf das Gesamtüberleben lässt sich nicht beurteilen. Die Ergebnisse zu den 3 Datenschnitten sind daher mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus den 3 weiteren Datenschnitten werden zusätzlich dargestellt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die 3 weiteren Datenschnitte nicht in Modul 4 darstellt.

Alle Endpunkte wurden bis zum Ende der Studienbehandlung erhoben. Die Visite danach fand 30 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation, und es wurden Daten zu UE, Begleitmedikamente und der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) dokumentiert. Diese Visite wurde vorgezogen, falls der Patient eine systemische antineoplastische Nachfolgetherapie (z. B. eine Chemotherapie) bekam. Während der Langzeitnachbeobachtung wurden Daten zum Gesamtüberleben, zu nachfolgenden antineoplastischen Therapien des Prostatakrebses, zur Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und zur radiografischen Progression erhoben.

Die Patienten beider Behandlungsarme wurden für das Gesamtüberleben im Median 14,4 Monate nachbeobachtet, während die mediane Nachbeobachtungszeit für die UE 9,3 Monate im Enzalutamidarm und 3,8 Monate im Placeboarm betrug. Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 8,3 Monate im Enzalutamidarm und 3,0 Monate im Placeboarm.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 5 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristika Kategorie	Enzalutamid + BSC N = 800	Placebo + BSC N = 399
AFFIRM		
Alter [Jahre], MW (SD)	69 (8,0)	69 (8,4)
ECOG-Performance-Status bei Studienbeginn, n (%)		
0	298 (37,3)	156 (39,1)
1	432 (54,0)	211 (52,9)
2	70 (8,8)	32 (8,0)
Durchschnittliche Schmerzpunktzahl des BPI-SF (Frage 3) ^a , n (%)		
< 4	574 (71,8)	284 (71,2)
≥ 4	226 (28,3)	115 (28,8)
Dauer der Erkrankung: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	86 (54,8)	82 (50,9)
Ort der Metastase, n (%) beim Studienbeginn		
Knochen	225 (28,1)	123 (30,8)
Weichteilgewebe	62 (7,8)	34 (8,5)
Knochen und Weichteilgewebe	505 (63,1)	241 (60,4)
Keine	8 (1,0)	1 (0,3)
Anzahl vorhergehender Chemotherapien, n (%)		
1	579 (72,4)	296 (74,2)
2	196 (24,5)	95 (23,8)
≥ 3	25 (3,1)	8 (2,0)
Therapieabbrecher, n (%)	569 (71,1 ^b)	380 (95,2 ^b)
a: Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglich vorstellbarer Schmerz)		
b: eigene Berechnung		
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: best supportive care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten in Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Patientencharakteristika waren in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Studienpopulation war im Mittel 69 Jahre alt; etwa 92 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1, und nur etwa 8 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 2. Patienten mit einem ECOG-PS > 2 waren aus der Studie ausgeschlossen. Etwa 71 % der Patienten hatte zu Studienbeginn einen Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)-Schmerzwert von < 4, etwa 29 % von ≥ 4. Der Mittelwert der Dauer der Erkrankung betrug 86 Monate im Enzalutamidarm und 82 Monate im Placeboarm. Mehr als 99 % der Patienten hatten beim Studieneinschluss Metastasen, wobei 505 (63,1 %) der Patienten im Enzalutamidarm und 241 (60,4) der Patienten im Placeboarm Metastasen in den Knochen und im Weichteilgewebe hatten. Alle Patienten waren mit Docetaxel vorbehandelt. Bei etwa 73 %

der Patienten war dies die einzige Chemotherapie, während etwa 24 % der Patienten mit 2 Chemotherapien und etwa 3 % der Patienten mit ≥ 3 Chemotherapien vorbehandelt waren.

Tabelle 6 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 6: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
AFFIRM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2 und Anhang 4-G des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Berücksichtigte Endpunkte

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation
 - Zeit bis zur Schmerzprogression
 - Änderung der Schmerzintensität
 - Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P)
 - European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- Nebenwirkungen
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch wegen UE
 - Krampfanfälle

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

Tabelle 7 zeigt, für welche der eingeschlossenen Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D	Zeit bis zur Schmerzprogression	Änderung der Schmerzintensität	Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Krampfanfälle
AFFIRM	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	ja	nein ^a	ja ^b	ja ^b	ja ^b	nein ^a

a: Im Dossier des pU liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor; zur Begründung siehe die Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

b: Die Endpunkte konnten – wie in Abschnitt 2.7.2.4.2 beschrieben – nur qualitativ interpretiert werden.

BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Verzerrungspotenzial

Tabelle 8 beschreibt das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Endpunkte.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienbene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D	Zeit bis zur Schmerzprogression	Änderung der Schmerzintensität	Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)	Krampfanfälle
AFFIRM	n	n	n	- ^a	- ^a	n	h	- ^a	- ^b	- ^b	- ^b	- ^a
a: Keine verwertbaren Daten vorhanden. b: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; h: hoch; n: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie												

Im Dossier liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P und EQ-5D), zu Lähmungen und lähmungsbedingter Harninkontinenz sowie zu Krampfanfällen vor. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und Zeit bis zur Schmerzprogression wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Für den Endpunkt Änderung der Schmerzintensität wurde das Verzerrungspotenzial der stetigen Auswertung als hoch eingeschätzt. Diese Einschätzung stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der die Analyse der stetigen Daten zur Frage 3 des BPI-SF als zusätzliche Auswertung unter dem Endpunkt „Schmerzprogressionsrate“ vorlegt.

Die Ergebnisse der Endpunkte SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) konnten nur qualitativ interpretiert werden. Der pU legt in Modul 4 des Dossiers ausschließlich Auswertungen auf Basis der naiven Proportionen der Patienten mit mindestens einem Ereignis vor. Diese Auswertungen waren aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten in den beiden Behandlungsarmen (im Median 8,3 Monate im Enzalutamidarm und 3,0 Monate im Placeboarm) bzw. der deutlich unterschiedlichen

Beobachtungsdauer für UE in beiden Behandlungsarmen (im Median 9,3 Monate im Enzalutamidarm und 3,8 Monate im Placeboarm) für die Nutzenbewertung nur eingeschränkt verwertbar. Aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeit und Beobachtungsdauer konnten im Enzalutamidarm mehr SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) auftreten als im Placeboarm. Es liegt damit eine Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid vor. Diese Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der deren Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig erachtete.

Die Interpretation der Ergebnisse hängt von der beobachteten Effektrichtung ab. Im Falle von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Enzalutamid + BSC kann jedoch aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid + BSC eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Enzalutamid ausgeschlossen ist. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Enzalutamid + BSC bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Im Falle von statistisch nicht signifikanten Unterschieden ist nur eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Enzalutamid wurde nicht beobachtet.

Darüber hinaus ist bei der Interpretation der Nebenwirkungen zu berücksichtigen, dass ein Teil der UE in der Studie AFFIRM Nutzenaspekte (z. B. Fatigue oder Schmerz) abbilden. Dies bedeutet, dass damit auch Patienten mit Ereignissen erfasst wurden, die eventuell zugleich durch spezifisch erhobene Endpunkte zur Morbidität (z. B. Schmerzprogression) erfasst wurden. Unter der Voraussetzung, dass Enzalutamid + BSC einen höheren Nutzen hat als BSC alleine, ist es möglich, dass der Anteil der Patienten mit UE aufgrund von Nutzenaspekten im Placeboarm höher ist als im Enzalutamidarm, was zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Enzalutamid führt. Es wurde deshalb anhand der aufgetretenen Ereignisse überprüft, ob die durch Nutzenaspekte zu erklärenden UE die Ergebnisse zu UE maßgeblich beeinflussten. Der Einfluss dieser Ereignisse wurde jedoch als nicht so hoch angesehen, als dass ein möglicher Nachteil von Enzalutamid hinsichtlich der betrachteten Endpunkte zu UE überdeckt würde.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials wird in Abschnitt 2.7.2.4.2 begründet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Darstellung der Ergebnisse

Tabelle 9, Tabelle 10 und Tabelle 11 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Enzalutamid + BSC mit BSC bei Patienten im Anwendungsgebiet zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und Zeit bis zur Schmerzprogression finden sich in Anhang B.

In Tabelle 9 sind für das Gesamtüberleben zusätzlich zu den vom pU in Modul 4 vorgelegten Ergebnissen der Interimsanalyse, Ergebnisse von 3 weiteren Datenschnitten dargestellt. Diese 3 Datenschnitte wurden generiert, nachdem die Datenerhebung eingestellt war, und beziehen sich nur auf das Gesamtüberleben. Der erste Datenschnitt nach der Interimsanalyse erfolgte zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses (16.12.2011) und wurde im Studienbericht als ergänzende Analyse berichtet. Die beiden weiteren Datenschnitte (31.01.2012 und 29.06.2012) erfolgten zeitgleich mit den Datenschnitten zur Erstellung von Berichten an die Behörden im Rahmen des Pharmakovigilanzwesens. Die Ergebnisse der letzten beiden Datenschnitte finden sich im Tag 150 Bericht der European Medicines Agency [4]. Für die 3 Datenschnitte nach der Interimsanalyse liegen keine Informationen zur Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts vor. Es ist daher unklar, wie viele Patienten zum Zeitpunkt der Datenschnitte noch unter der randomisierten Behandlung waren. Der Einfluss von Behandlungen zum Zeitpunkt der Datenschnitte auf das Gesamtüberleben lässt sich nicht beurteilen. Die Ergebnisse zu den 3 Datenschnitten sind daher mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden deshalb ausschließlich die Ergebnisse der Interimsanalyse (Datenschnitt 25.11.2011) berücksichtigt.

Für die Interpretation des Endpunkts Therapieabbruch wegen UE wurde diejenige Auswertung herangezogen, die alle Patienten berücksichtigt, die mindestens ein UE hatten, das zum Abbruch der Studienmedikation führte (im CRF als „UE mit der Maßnahme Therapieabbruch“ gekennzeichnet). Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der in Modul 4 die Auswertung ausschließlich zu denjenigen Patienten darstellt, für die UE als primärer Grund für den Therapieabbruch genannt wurde (siehe die Begründung in Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 9: Ergebnisse (Gesamtüberleben und Morbidität) – RCT, direkter Vergleich:
Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Enzalutamid + BSC		Placebo + BSC		Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	
AFFIRM					
Gesamtüberleben					
Datenschnitt					
25.09.2011 (primäre Auswertung)	800	18,4 [17,3; n. e.]	399	13,6 [11,3; 15,8]	0,63 [0,53; 0,75]; p < 0,001 ^a
16.12.2011	800	17,8 [16,7; 18,8]	399	13,3 [11,2; 14,2]	0,62 [0,52; 0,73]; p < 0,001 ^b
31.01.2012 ^c	800	18,3 [k. A.]	399	13,5 [k. A.]	0,67 [0,57; 0,79]; p < 0,001 ^b
29.06.2012 ^c	800	18,4 [k. A.]	399	13,5 [k. A.]	0,70 [0,60; 0,81]; p < 0,001 ^b
Morbidität					
Zeit bis zur ersten skelett- bezogenen Komplikation	800	16,7 [14,6; 19,1]	399	13,3 [9,9; n. e.]	0,69 [0,57; 0,84]; p < 0,001 ^a
Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens	800	n. e. [18,7; n. e.]	399	n. e. [18,2; n. e.]	0,71 [0,55; 0,91]; p = 0,006
Zeit bis zur Knochenoperation	800	n. e. [n. e.]	399	n. e. [n. e.]	2,49 [0,30; 20,79]; p = 0,38
Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur	800	n. e. [n. e.]	399	n. e. [n. e.]	0,85 [0,47; 1,56]; p = 0,60
Zeit bis zur Rückenmarkskompression	800	21,6 [21,6; n. e.]	399	n. e. [n. e.]	1,00 [0,64; 1,55]; p = 0,99
Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen	800	n. e. [n. e.]	399	n. e. [n. e.]	0,54 [0,28; 1,04]; p = 0,06
Zeit bis zur Schmerzprogression ^d	800	11,0 [8,2; 13,8] ^e	399	4,6 [3,7; 5,5] ^e	0,56 [0,41; 0,78]; p < 0,001 ^a
<p>a: p-Wert aus Log-Rank-Test adjustiert nach ECOG und BPI-SF (Frage 3) b: eigene Berechnung c: Daten aus dem Tag 150-Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde [4] d: Erhoben anhand des folgenden Items aus dem FACT-P: „Ich habe Schmerzen“, welches die Patienten mittels einer 5-stufigen Skala von 0 bis 4 Punkten (0 = keine Schmerzen bis 4 = sehr große Schmerzen) beantworteten. e: Dargestellt ist das 25 %-Quantil, also der Zeitpunkt, zu dem 25 % der Patienten ein Ereignis hatten (Kaplan-Meier-Schätzer). Die mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. das zugehörige KI konnten nicht geschätzt werden, da zum Auswertzeitpunkt im Enzalutamidarm weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten. BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: best supportive care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Enzalutamid + BSC			Placebo + BSC			Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC SMD ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
AFFIRM							
Morbidity							
Änderung der Schmerz- intensität ^b	620	2,4 (2,2)	-0,4 (2,0)	259	2,2 (2,2)	0,6 (2,2)	-0,48 [-0,62; -0,34]; p < 0,001
Lähmungen und lähmungs- bedingte Harn- inkontinenz	Keine verwertbaren Ergebnisse						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-P	Keine verwertbaren Ergebnisse						
EQ-5D	Keine verwertbaren Ergebnisse						
a: Effektschätzer nicht näher definiert							
b: Nur zu Studienbeginn und Woche 13 erhoben. Analysiert wurden die Daten der Frage 3 des BPI-SF: Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglich vorstellbarer Schmerz)							
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: best supportive care; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz							

Tabelle 11: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + BSC	Placebo + BSC	Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC
AFFIRM			
Nebenwirkungen			
Therapieabbruch wegen UE	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^a		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^a		
SUE	Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar ^a		
Krampfanfälle	Keine verwertbaren Ergebnisse		
a: siehe Anhang A, Tabelle 21 zur Darstellung der naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis			

Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden, sind für die Studie AFFIRM nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Darüber hinaus wurde die Ergebnissicherheit der Studie um eine weitere Stufe herabgestuft, da nur bedingt klar ist, ob die Studie die Fragestellung (Bestimmung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zu BSC) beantwortet (siehe Abschnitt 2.3.2). Somit konnten aus den Daten maximal Anhaltspunkte, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie AFFIRM für geeignet hält, Belege abzuleiten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Enzalutamid + BSC ergab in allen 4 Datenschnitten eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Auf Basis der Gesamtpopulation der Studie AFFIRM ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasen zum Zeitpunkt des Screenings (Interaktionstest: $p = 0,15$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten mit viszeraler bzw. ohne viszerale Metastasierung notwendig. Die Subgruppenanalysen ergeben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für Patienten ohne viszerale Metastasierung, nicht jedoch für Patienten mit viszeraler Metastasierung (siehe unten).

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

Morbidität

Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation

Die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation war unter Behandlung mit Enzalutamid + BSC statistisch signifikant länger als unter einer Behandlung mit Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation.

Zusätzlich zeigte sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: $p = 0,199$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten < 65 Jahre bzw. ≥ 65 Jahre notwendig. In beiden Alterssubgruppen liegt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für die Zeit bis zur skelettbezogenen Komplikation vor (siehe unten).

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation der Studie AFFIRM einen Beleg für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitet und die Subgruppen nicht berücksichtigt.

Zeit bis zur Schmerzprogression

Die Zeit bis zur Schmerzprogression wurde anhand eines Items aus dem FACT-P („Ich habe Schmerzen“) erhoben, das von den Patienten mittels einer 5-stufigen Skala von 0 bis 4 Punkten (0 = keine Schmerzen bis 4 = sehr große Schmerzen) beantwortet wurde. Als Schmerzprogression wurde die Verschlechterung um mindestens einen Punkt im Vergleich zum Studienbeginn gewertet.

Die Zeit bis zur Schmerzprogression war unter Behandlung mit Enzalutamid + BSC statistisch signifikant länger als unter einer Behandlung mit Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Zeit bis Schmerzprogression.

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

Änderung der Schmerzintensität

Die Änderung der Schmerzintensität wurde anhand der Frage 3 des BPI-SF erhoben, die eine Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglich vorstellbarer Schmerz) beinhaltet.

Die Behandlung mit Enzalutamid + BSC ergab auf Basis der stetigen Daten der Änderung der Schmerzintensität statistisch signifikant weniger Schmerzen als die mit Placebo + BSC. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied und auch keine verwertbaren Responderanalysen vorlagen, wurde für die Relevanzbewertung auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) zurückgegriffen. Die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls der SMD liegt vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Es konnte daher ausgeschlossen werden, dass der Effekt für den Schmerz in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für diesen Endpunkt lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Änderung der Schmerzintensität.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Responderanalyse einen Hinweis für einen Zusatznutzen für diesen Endpunkt ableitete.

Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zu Lähmungen und lähmungsbedingter Harninkontinenz verfügbar. Ein Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC bezüglich des Endpunkts Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der die Ergebnisse aus der deskriptiven Analyse bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Dossier des pU sind keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar. Ein Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC bezüglich des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung stimmt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D mit der des pU überein; sie weicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P von der des pU ab, der einen Hinweis für einen Zusatznutzen ableitete.

Nebenwirkungen

SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Bewertung der Nebenwirkungen liegen in Modul 4 des Dossiers keine validen Auswertungen vor, die in die Nutzenbewertung einbezogen werden konnten. Die vom pU vorgelegten Daten auf Basis der naiven Proportionen (Anteil Patienten mit mindestens einem Ereignis) stellen aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Patienten in den beiden Behandlungsarmen keine adäquate Auswertung dar (Beobachtungsdauer: 9,3 Monate im Enzalutamidarm und 3,8 Monate im Placeboarm). Auch die vom pU in Modul 5 dargestellten Analysen der Zahl der Ereignisse pro 100 Patientenjahre (auf Basis der Beobachtungsdauer) konnten nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid + BSC. Unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung kann aus diesen Ergebnissen qualitativ abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC ausgeschlossen ist. Es ist weiterhin davon auszugehen, dass der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Enzalutamid + BSC bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben würde. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3).

Hinsichtlich der Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE zeigte sich auf Basis der naiven Proportionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In diesen Fällen ist nur eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der

Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC ist für die SUE und Therapieabbruch wegen UE nicht belegt.

Für die Endpunkte SUE und Therapieabbruch wegen UE stimmt die Einschätzung, dass ein größerer oder geringerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC nicht belegt ist, mit der des pU überein. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) weicht sie von der des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitete.

Krampfanfälle

Für die Krampfanfälle liegen keine verwertbaren Ergebnisse vor, da unklar ist, ob die vom pU dargestellten Ergebnisse diesen Endpunkt hinreichend messsicher abbilden. Ein größerer oder geringerer Schaden von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Diese Einschätzung stimmt mit der des pU überein, der die Krampfanfälle nur deskriptiv berichtet und nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens einbezieht.

Subgruppenanalysen

Um mögliche Effektunterscheide zwischen Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende potenzielle Effektmodifikatoren eingeschlossen: ECOG-PS bei Studienbeginn (0 oder 1 vs. 2), durchschnittliche Schmerzpunktzahl des BPI-SF (Frage 3) bei Studienbeginn (< 4 vs. ≥ 4), Alter (< 65 vs. ≥ 65), geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. übrige Welt), Anzahl vorheriger Chemotherapien (1 vs. ≥ 2) und viszerale Metastasierung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein). Eine mögliche Effektmodifikation wurde mit Ausnahme der geografischen Region für alle Endpunkte untersucht. Für den potenziellen Effektmodifikator geografische Region konnten die Subgruppenanalysen nur für das Gesamtüberleben durchgeführt werden.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte. Die Interaktionstests liegen aus dem Dossier vor. Aus keiner der Subgruppenanalysen ergab sich ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation.

Tabelle 12 und Tabelle 13 zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale, für die sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergab.

Tabelle 12: Subgruppen mit Hinweisen auf Interaktion (Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation): RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enzalutamid + BSC		Placebo + BSC		Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
AFFIRM						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt des Screenings						
Ja	196	13,4 [10,4; 16,5]	82	9,5 [6,9; 15,5]	0,78 [0,56; 1,09]	0,148
Nein	604	n. e. [18,3; n. e.]	317	14,2 [12,4; 17,6]	0,57 [0,46; 0,70]	< 0,001
Interaktion:						0,15
Morbidität						
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation						
Alter						
< 65	232	14,4 [11,8; 17,7]	130	8,6 [4,1; 13,3]	0,60 [0,44; 0,83]	0,002
≥ 65	568	18,7 [15,3; n. e.]	269	15,0 [12,1; n. e.]	0,77 [0,60; 0,99]	0,04
Interaktion:						0,199
BSC: best supportive care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 13: Subgruppen mit Hinweisen auf Interaktion (Änderung der Schmerzintensität):
RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Enzalutamid + BSC			Placebo + BSC			Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC SMD ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zur Woche 13 MW (SD)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zur Woche 13 MW (SD)	
	AFFIRM	Morbidität					
Änderung der Schmerzintensität ^b							
ECOG-PS bei Studienbeginn							
≤ 1	576	2,25 (2,04)	-0,29 (1,94)	242	2,10 (2,04)	0,64 (2,16)	-0,46 [-0,61; -0,31]; p < 0,001
2	44	4,46 (2,47)	-1,18 (2,79)	17	3,96 (2,90)	0,64 (2,31)	-0,68 [-1,22; -0,14]; p = 0,02
Interaktion:							p = 0,14
Durchschnittliche Schmerzpunktzahl des BPI-SF (Frage 3 ^b) bei Studienbeginn							
< 4	467	1,40 (1,23)	0,13 (1,64)	203	1,33 (1,32)	0,95 (1,99)	-0,46 [-0,62; -0,30]; p < 0,001
≥ 4	153	5,50 (1,20)	-1,83 (2,34)	56	5,46 (1,31)	-0,47 (2,40)	-0,58 [-0,88; -0,28]; p < 0,001
Interaktion:							p = 0,10
a: Effektschätzer nicht näher definiert							
b: Frage 3 des BPI-SF beinhaltet die Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglich vorstellbarer Schmerz).							
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: best supportive care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz							

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Für die Patienten ohne viszerale Metastasierung ergab die Behandlung mit Enzalutamid + BSC eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für die Patienten ohne viszerale Metastasierung ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Für die Patienten mit viszeraler Metastasierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer des Gesamtüberlebens. Ein Zusatznutzen für die

Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung für den Endpunkt Gesamtüberleben ist damit nicht belegt. Bei dieser Ableitung sind folgende Aspekte zu beachten: Da lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Metastasierungsstatus vorliegt, ist das statistisch signifikante Ergebnis für das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation bei der Interpretation des Ergebnisses für diese Subgruppe zu berücksichtigen. Wegen des Fehlens eines statistisch signifikanten Effekts in der Subgruppe ergibt sich jedoch eine erhöhte Unsicherheit. Da die Studie AFFIRM grundsätzlich nur zur Ableitung von Anhaltspunkten geeignet ist (zur Begründung siehe Abschnitte 2.3.2 und 2.7.2.8.1), führt die zusätzliche Unsicherheit aus der Subgruppenanalyse im vorliegenden Fall dazu, dass ein Zusatznutzen für die Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht belegt ist.

Diese Einschätzungen weichen von denjenigen des pU ab, der den Hinweis auf die Effektmodifikation durch die viszerale Metastasierung bei der Ableitung des Zusatznutzens zwar beschreibt, aber nicht berücksichtigt, da er den Beleg für einen Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation ableitet.

Morbidität

Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation

Für die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre).

Die Behandlung mit Enzalutamid + BSC ergab eine statistisch signifikante Verlängerung für die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation im Vergleich zu Placebo + BSC sowohl für die Patienten < 65 Jahre als auch für die Patienten ≥ 65 Jahre. Daraus ergibt sich für beide Subgruppen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC für den Endpunkt Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation.

Diese Einschätzungen weichen von denjenigen des pU ab, der den Hinweis auf die Effektmodifikation durch das Alter im Ergebnisteil des Modul 4 zwar darstellt, aber nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt. Er leitet einen Beleg für einen Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation ab.

Änderung der Schmerzintensität

Für den Endpunkt Änderung der Schmerzintensität zeigte sich jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Merkmale ECOG-PS bei Studienbeginn und Schmerzwert zu Studienbeginn.

In jeder der Subgruppen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid. Die Größe der Subgruppen unterscheidet sich für beide Merkmale wesentlich. Hinzu kommt, dass das 95 %-Konfidenzintervall für den Gruppenunterschied der jeweils größeren Subgruppe (z. B. Patienten mit ECOG-PS ≤ 1) komplett innerhalb des Konfidenzintervalls der jeweils anderen Subgruppe liegt. Diese Subgruppenanalysen sind deshalb nur eingeschränkt interpretierbar und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 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

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab für die Subgruppenmerkmale Alter (< 65 , ≥ 65) und viszerale Metastasierung (ja vs. nein) bei Studienbeginn Hinweise auf Effektmodifikationen. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 14). In der Gesamtschau wird dann geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + BSC vs. BSC

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

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + BSC vs. BSC
(Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + BSC vs. BSC
(Fortsetzung)

<p>a: Mittelwertdifferenz Woche 13 minus Ausgangswert</p> <p>b: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>c: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>d: Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sind trotz des Hinweises auf Effektmodifikation dargestellt, da sie bei der Ableitung des Zusatznutzens im Hinblick auf die Subgruppenmerkmale Alter und Vorliegen einer viszeralen Metastasierung relevant sind (siehe Abschnitt 2.5.2)</p> <p>e: Erhoben anhand der folgenden Frage aus dem FACT-P: „Ich habe Schmerzen“, die von den Patienten mittels einer 5-stufigen Skala von 0 bis 4 Punkten (0 = keine Schmerzen bis 4 = sehr große Schmerzen) beantwortet wurde.</p> <p>f: Das 25 %-Quantil ist der Zeitpunkt, zu dem 25 % der Patienten ein Ereignis haben (Kaplan-Meier-Schätzer). Die mediane Zeit bis zum Ereignis bzw. das zugehörige KI konnten nicht geschätzt werden, da zum Auswertzeitpunkt im Enzalutamidarm weniger als 50 % der Patienten ein Ereignis hatten.</p> <p>g: Die Endpunktkategorie (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen) wurde in Anlehnung an die Änderung der Schmerzintensität bestimmt. Diese Einschätzung deckt sich mit der Einschätzung des pU.</p> <p>h: Erhoben mit Frage 3 des BPI SF: Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11 stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglich vorstellbarer Schmerz).</p> <p>i: „standardized effect“ ohne Definition der Standardisierung</p> <p>j: Die Endpunktkategorie (nicht-schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen) wurde anhand der Mittelwerte der Schmerzwerte zu Woche 13 bestimmt. Diese Einschätzung deckt sich mit der Einschätzung des pU.</p> <p>k: Die naiven Proportionen der Patienten mit Ereignissen sind in Anhang A, Tabelle 22 dargestellt.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

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

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

2.5.2.1 Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 15 dargestellt. Dabei werden die Subgruppeneffekte durch das Merkmal

viszerale Metastasierung zunächst nicht berücksichtigt, indem nur diejenigen Effekte dargestellt werden, bei denen sich durch das Merkmal viszerale Metastasierung kein Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation ergab. Im Anschluss wird geprüft, ob sich durch die Berücksichtigung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben abweichende Aussagen für Patienten mit oder ohne viszerale Metastasierung ergeben.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab

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

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene ausschließlich positive Effekte, jeweils gleicher Wahrscheinlichkeit (Anhaltspunkt). Diese zeigten sich in den Endpunktkategorien Mortalität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Für die Endpunkte Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und Zeit bis zur Schmerzprogression ist das Ausmaß jeweils beträchtlich. Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Endpunkte Änderung der Schmerzintensität und schwere UE ist nicht quantifizierbar. Die Ausmaßkategorie „nicht quantifizierbar“ ist ein Ausdruck der Unsicherheit hinsichtlich der Größe des Effekts und kann auch die Ausmaßkategorie „erheblich“ umfassen. Im vorliegenden Fall wird aufgrund der jeweiligen Effektgrößen jedoch nicht davon ausgegangen, dass die Schwelle zur Ausmaßkategorie „erheblich“ erreicht wird. Insgesamt ergibt sich damit ohne Berücksichtigung der Ergebnisse, bei denen sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal viszerale Metastasierung ergab, zunächst ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC.

Für Patienten mit viszeraler Metastasierung ergeben sich keine zusätzlichen positiven oder negativen Effekte, sodass sich die Gesamtaussage (Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen) für diese Patienten nicht ändert. Für Patienten ohne viszerale Metastasierung ergibt sich zusätzlich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dadurch verändert sich für diese Patienten auch die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auf einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

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

2.5.2.2 Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

Die Zusammenfassung der Resultate, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bestimmen, ist in Tabelle 16 dargestellt. Dabei werden die Subgruppeneffekte durch das Merkmal Alter zunächst nicht berücksichtigt, indem nur diejenigen Effekte dargestellt werden, bei denen sich durch das Merkmal Alter kein Hinweis auf oder Beleg für eine Effektmodifikation ergab. Im Anschluss wird geprüft, ob sich durch die Berücksichtigung der Ergebnisse zur Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation abweichende Aussagen für die beiden Altersgruppen ergeben.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zu BSC auf Basis der Endpunkte, bei denen sich keine Effektmodifikation durch das Alter ergab

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

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

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

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

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, ergibt sich in den beiden Subgruppen der Patienten mit und ohne viszerale Metastasierung in der Bewertung von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ein Zusatznutzen wie in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien sowie Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit viszeraler Metastasierung	BSC ^a	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten ohne viszerale Metastasierung	BSC ^a	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen

a: Als „best supportive care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BSC: best supportive care

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für die Gesamtpopulation der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

1. Astellas Pharma. Zusatzauswertungen für Modul 4 [unveröffentlicht]. 2013.
2. Medivation. Safety and efficacy study of MDV3100 in patients with castration-resistant prostate cancer who have been previously treated with docetaxel-based chemotherapy (AFFIRM): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 15.11.2012 [Zugriff: 04.11.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974311>.
3. Medivation. A study of patients with prostate cancer who have previously been treated with docetaxel-based chemotherapy, where patients receive either study drug or placebo [online]. In: International Clinical Trials Registry Platform. 13.05.2013 [Zugriff: 30.07.2013]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-013174-41-BE>.
4. Medivation. AFFIRM: a multinational phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of oral MDV3100 in patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy; study MDV3100; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.
5. Phung D. Statistical analysis plan for the AMNOG process [unveröffentlicht]. 2013.
6. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367(13): 1187-1197.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt für das zugelassene Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie: „Best-Supportive-Care (z. B. adäquate Schmerztherapie). Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“. Er folgt damit der Festlegung des G-BA.

Dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Enzalutamid. Die vom pU gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie folgt der Festlegung des G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1). Die Bewertung soll laut dem pU auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien ohne Einschränkung der Studiendauer erfolgen. Dieses Vorgehen kann akzeptiert werden.

Hinsichtlich des Einschlusskriteriums Endpunkte benennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind, wobei er bei den Ergebnissen (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3) zusätzlich Krampfanfälle als Endpunkt einschließt. Zusätzlich benennt er den Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) als wichtigen Surrogatendpunkt im Anwendungsgebiet von Enzalutamid. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen. Ein Kommentar zur Validität des Surrogatendpunktes findet sich in Abschnitt 2.7.2.9.4.

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

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

Verzerrungsaspekte

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

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

Studiendesign

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

Patientencharakteristika

Die vom pU berücksichtigten Patientencharakteristika reichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation nicht aus. Die in Tabelle 5 dargestellten Patientencharakteristika weichen daher von denjenigen in Modul 4, Tabelle 4-13 ab.

Endpunkte

Im Rahmen der Darstellung der betrachteten Endpunkte beschreibt der pU für die meisten Endpunkte umfassend, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Wie in Modul 4, Abschnitt 4.2.2 nennt der pU in Abschnitt 4.2.5 nicht den Endpunkt Krampfanfälle.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid relevanten einzelnen Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die Angaben des pU hinsichtlich der Validität von Surrogatendpunkten werden in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert.

Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in den Abschnitten 2.7.2.4.3 und 2.7.2.9.4 beschrieben.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da der pU im Dossier nur eine relevante Studie identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt hat, sind in Modul 4 keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden.

Als Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben hat der pU einen nicht adjustierten log-rank-Test sowie ein nicht adjustiertes Cox-Regressions-Modell angewendet. Dieser Methodik kann gefolgt werden. Als Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation hat der pU die Hauptanalyse ohne diejenigen Patienten durchgeführt, deren Therapie sich aufgrund von Knochenschmerzen bei Knochenmetastasen änderten. Dieser Methodik kann ebenfalls gefolgt werden. Für alle anderen betrachteten Endpunkte dieser Nutzenbewertung hat der pU keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Dieser Methodik kann gefolgt werden.

In die Nutzenbewertung wurden als Abbildung von Alter und Krankheitsschwere bzw. -stadium folgende potenzielle Effektmodifikatoren eingeschlossen: ECOG-PS bei Studienbeginn (0 oder 1 vs. 2), durchschnittliche Schmerzpunktzahl des BPI-SF (Frage 3) bei Studienbeginn (< 4 vs. ≥ 4), Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), geografische Region (Nordamerika vs. Europa vs. übrige Welt), Anzahl vorheriger Chemotherapien (1 vs. ≥ 2) und viszerale Metastasierung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein). Das Vorgehen des pU, Subgruppenanalysen zu a priori bestimmten potenziellen Effektmodifikatoren und deren Trennpunkte post hoc auch für andere relevante Endpunkte durchzuführen, ist akzeptabel. Der pU führt diese jedoch nicht für alle a priori geplanten Subgruppenmerkmale und nicht für alle in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte durch. Er liefert dazu auch keine Begründung. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

Indirekte Vergleiche

Der pU hat keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Die Liste der vom pU eingeschlossenen Studien ist nachvollziehbar und vollständig.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Enzalutamid zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Die Suchstrategie für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE kann nicht abschließend nachvollzogen werden, da sie über eine nicht frei verfügbare Suchoberfläche (ProQuest Dialog DataStar) durchgeführt wurde. Die Hilfeseiten dieser Suchoberfläche bieten zudem keine ausreichenden Informationen, um die Suchstrategie abschließend bewerten zu können.

Die Recherche des pU in bibliografischen Datenbanken scheint dennoch geeignet zu sein, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossierunterlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

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

Zusammenfassung

Die Recherchen des pU zum direkten Vergleich erscheinen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses zu gewährleisten. Um trotzdem die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie ICTRP Search Portal durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Enzalutamid identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1 und 4.6, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der pU legt eine RCT, die Zulassungsstudie AFFIRM, zum direkten Vergleich von Enzalutamid + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (BSC) vor. Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie wird gefolgt. Einzelne Aspekte zur Relevanz der Studie werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Es ergeben sich keine Hinweise, dass der Studienpool des pU unvollständig ist.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Population sind weitgehend nachvollziehbar. Dennoch ergaben sich aus den Angaben offene Punkte zur Relevanz der Studie AFFIRM; insbesondere bleibt unklar, ob die Patienten über den gesamten Studienverlauf BSC erhalten haben.

Der pU gibt an, dass die Patienten in der Studie AFFIRM eine individualisierte unterstützende Behandlung nach BSC, z. B. eine adäquate Schmerztherapie erhalten hätten. Er beschreibt jedoch nicht, wie dies in der Studie AFFIRM umgesetzt wurde. Der pU begründet seine Einschätzung, dass die Patienten in der Studie AFFIRM BSC bekamen, lediglich mit dem Hinweis auf die Tabelle mit den Anteilen der Patienten mit Begleitmedikamenten in der Studie. Der pU erwähnt jedoch nicht die Einschränkungen bei den Begleitmedikamenten, von denen die Einschränkungen bei den Schmerzmitteln innerhalb der ersten 13 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung besonders wichtig sind. Der pU erwähnt außerdem nicht, dass die Tabelle alle Begleitmedikamente während der gesamten Studie enthält und somit unklar ist, welche Begleitmedikamente bei der Randomisierung schon bestanden bzw. innerhalb der ersten 13 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung gegeben wurden (siehe Abschnitt 2.3.2). Deshalb ist unklar, ob die für die vorliegende Fragestellung festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie AFFIRM hinreichend abgebildet ist. Für die Nutzenbewertung ergibt sich als Konsequenz, dass die sich bezüglich der BSC ergebene Unsicherheit durch Herabstufung der Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen berücksichtigt wird.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1,

Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig. Dieser Bewertung kann gefolgt werden.

Da nicht alle vom pU betrachteten Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, erfolgt ausschließlich eine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Endpunkte.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und Zeit bis zur Schmerzprogression als niedrig. Dieser Bewertung kann gefolgt werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Änderung der Schmerzintensität bewertet der pU als hoch. Dieser Bewertung kann aufgrund des nicht adäquat umgesetzten Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips und der nicht a priori geplanten Auswertung der Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ebenfalls gefolgt werden. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ebenfalls als niedrig. Dieser Bewertung kann nicht gefolgt werden.

Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 8,3 Monate im Enzalutamidarm und 3,0 Monate im Placeboarm. Entsprechend deutlich unterscheiden sich die Beobachtungsdauern für die UE zwischen den Behandlungsarmen. Einschließlich der geplanten Nachbeobachtungsdauer für UE betrug die mediane Beobachtungsdauer im Enzalutamidarm 9,3 Monate und im Placeboarm 3,8 Monate. Die vom pU über naive Proportionen (Anteil Patienten mit Ereignis) geschätzten relativen Risiken stellen daher keine adäquate Auswertung dar und finden deshalb nur eingeschränkte Berücksichtigung in der Nutzenbewertung. Im Falle von statistisch signifikanten Unterschieden zugunsten von Enzalutamid + BSC kann jedoch aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid + BSC eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass ein größerer Schaden von Enzalutamid ausgeschlossen ist und darüber hinaus sogar ein geringerer Schaden von Enzalutamid vorliegt. Aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheit ist die Größe des Effekts nicht quantifizierbar. Im Falle von statistisch nicht signifikanten Unterschieden ist nur eine Aussage dahingehend ableitbar, dass sich trotz der Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid in den vorgelegten Daten kein größerer Schaden zeigte. Ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Enzalutamid + BSC lag nicht vor.

In der Regel sind bei Ereignisdaten mit variablen Beobachtungszeiten Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, anzuwenden. Dies liegt jedoch nicht vor. Eine alternative Analyse, die den unterschiedlichen Behandlungsdauern mit der Studienmedikation zumindest teilweise Rechnung trägt, ist die Auswertung der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis bzw. die Gesamtzahl von Ereignissen pro

Zeiteinheit (z. B. 100 Patientenjahren) auf Basis der Zeit bis zu einem Ereignis. Zu einigen Endpunkten legt der pU zusätzlich die Rate von Ereignissen pro 100 Patientenjahren vor ohne jedoch ein Effektmaß zum Vergleich der Behandlungsarme anzugeben. Derartige Analyseverfahren kommen streng genommen nur bei exponentialverteilten Überlebenszeiten bzw. Poisson-verteilten Ereignissen infrage. In der Praxis kann dies jedoch häufig nur bei seltenen Ereignissen und kurzen Beobachtungszeiten als geeignete Approximation angesehen werden. Diese alternative Analyse ist bei den vorgelegten Daten jedoch ebenfalls nicht adäquat, da die Voraussetzungen (seltene Ereignisse, kurze Beobachtungszeiten, Poisson-verteilte Ereignisse oder exponentialverteilte Überlebenszeiten) nicht gegeben sind.

Darüber hinaus ist bei der Interpretation der Nebenwirkungen zu berücksichtigen, dass ein Teil der unerwünschten Ereignisse in der Studie AFFIRM Nutzenaspekte (z. B. Fatigue oder Schmerz) abbilden. Unter der Voraussetzung, dass Enzalutamid + BSC einen höheren Nutzen hat als BSC alleine, wäre zu erwarten, dass der Anteil der Patienten mit UE aufgrund von Nutzenaspekten im Placeboarm höher ist als im Enzalutamidarm, was zu einer potenziellen Verzerrung der Ergebnisse zugunsten von Enzalutamid + BSC führt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die Endpunkte zum Schaden werden die vom pU über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen nur eingeschränkt berücksichtigt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt bzw. eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht. Der pU benennt die Endpunkte in Modul 4 in den meisten Fällen anhand der einzelnen Operationalisierung (z. B. Zeit bis zur Schmerzprogression).

Nutzenendpunkte

Gesamtüberleben: eingeschlossen

Radiografisches progressionsfreies Überleben: nicht eingeschlossen

Der pU sieht den Endpunkt rPFS einerseits als Surrogatendpunkt (Modul 4, Abschnitt 4.2.2) andererseits als patientenrelevanten Endpunkt (Modul 4, Abschnitt 4.5.4) an. Die

Argumentation des pU, weshalb das rPFS aus seiner Sicht ein patientenrelevanter Endpunkt ist, findet sich in Abschnitt 4.5.4 des Modul 4.

Der pU beschreibt, dass es sich beim rPFS um einen patientenrelevanten Endpunkt handele, weil er im Gegensatz zum Gesamtüberleben früher gemessen werden könne und deshalb einen frühen Indikator für ein Therapieansprechen darstelle. Darüber hinaus komme es zum häufigeren Auftreten von Ereignissen, weshalb der Endpunkt in kleineren Patientenpopulationen und mit kürzerer Studiendauer bestimmt werden könne.

Die vom pU vorgebrachten Argumente beziehen sich im Wesentlichen auf die Eigenschaften des rPFS als Surrogatendpunkt, stellen jedoch keine Begründung für die Patientenrelevanz des Endpunktes dar.

Das rPFS wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als Surrogatendpunkt unklarer Validität eingestuft. Da der pU keine Unterlagen zur Validierung des Surrogats vorlegt, geht die Auswertung dieses Endpunkts nicht in die Bewertung ein.

Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation: eingeschlossen

Die Zeit bis zur ersten skelettbezogene Komplikation ist ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus den Komponenten:

- Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens
- Zeit bis zur Knochenoperation
- Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur
- Zeit bis zur Rückenmarkskompression
- Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen

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

Schmerzlinderung: nicht eingeschlossen

Die Schmerzlinderung wurde anhand Frage 3 des BPI-SF erhoben und war definiert als eine ≥ 30 %ige Reduktion des Schmerzempfindens in Woche 13 verglichen mit Studienbeginn, wobei der Anstieg des Analgetika Verbrauchs maximal 30 % betragen durfte. Frage 3 bezieht sich auf die Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglich vorstellbarer Schmerz).

Der pU schließt in die Auswertung des Endpunkts nur diejenigen Patienten der Studie AFFIRM ein, welche zu Studienbeginn Knochenmetastasen aufwiesen, das Schmerztagebuch an mindestens 4 von 7 Tagen während der Studieneinschlussphase ausgefüllt hatten und dabei

einen konstanten Analgetika-Verbrauch ($\leq 30\%$ Variation im Analgetika-Verbrauch) und eine konstante und ausreichend hohe Schmerzbelastung aufwiesen. D. h. die tägliche Angabe der Schmerzpunktzahl durfte um nicht mehr als 2 Punkte variieren und die durchschnittliche Schmerzpunktzahl musste mindestens 4 Punkte betragen. Diese Kriterien führten zu einer Selektion der Studienpopulation, wobei weiterhin von einer randomisierten Zuteilung ausgegangen werden kann. Anhand der vorhandenen Informationen ist jedoch unklar, wie viele Patienten diese Kriterien erfüllten und somit grundsätzlich für die Auswertung infrage kamen. Darüber hinaus gingen nur diejenigen Patienten in die Auswertung ein, die an 4 der 7 Tage vor der Erhebung in Woche 13 valide Einträge in ihr Schmerztagebuch hatten. Die Auswertung beruht also lediglich auf den tatsächlich beobachteten Patienten. Es ist unklar, wie viele Patienten nur aufgrund der Tatsache nicht in die Auswertung gingen, weil keine Daten zum Schmerz zu Woche 13 vorlagen. Insgesamt hat der pU von den 800 Patienten im Enzalutamidarm nur 49 (6,1 %) Patienten und von den 399 Patienten im Placeboarm nur 15 (3,8 %) Patienten bei der Bewertung berücksichtigt.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der Endpunkt nur einseitige Verläufe berücksichtigt. Eine Zunahme des Schmerzes wird nicht berücksichtigt, diese ist aber in Anbetracht des natürlichen Verlaufs der Indikation sogar eher wahrscheinlich.

Zeit bis zur Schmerzprogression: eingeschlossen

Die Schmerzprogression hat der pU in der Studie AFFIRM mit dem einzelnen Item „Ich habe Schmerzen“ aus dem krankheitsspezifischen Messinstrument zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität FACT-P gemessen. Dieses Item konnte auf einer 5-stufigen Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 4 (sehr große Schmerzen) bewertet werden. Als Schmerzprogression hat der pU eine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn gewertet, wobei diese nach 3 Wochen bestätigt werden musste. Das Messinstrument wurde für die Bewertung des Schmerzes als augenscheinlich valide angesehen und deshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt wurde als Zeit bis zur Schmerzprogression ausgewertet.

Schmerzprogressionsrate: nicht eingeschlossen

Die Schmerzprogressionsrate hat der pU mit Frage 3 des BPI-SF erhoben. Frage 3 des BPI-SF beinhaltet die Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglich vorstellbarer Schmerz). Als Schmerzprogression wurde jegliche Verschlechterung auf Basis der Mittelwerte von mindestens 4 der 7 Messungen jeweils an den 7 Tagen vor der Randomisierung und vor Woche 13 gewertet. Die Schmerzprogressionsrate hat der pU als Responderanalyse auf Basis des Anteils von Patienten mit einem Ereignis ausgewertet.

Die Responderanalyse ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, da die Validität des Responsekriteriums im Sinne einer spürbaren Veränderung des Schmerzes infrage gestellt werden muss. Durch die Bildung des Mittelwertes ist es im Extremfall möglich, dass bereits eine Verschlechterung um 1/7 Skalenwerte als Schmerzprogression gewertet würde. Der pU

macht auch keine Angaben zur Validierung des Responsekriteriums. Die Schmerzprogressionsrate ist darüber hinaus bereits durch die Endpunkte „Zeit bis zur Schmerzprogression“ und „Änderung der Schmerzintensität“ hinreichend abgebildet.

Änderung der Schmerzintensität: eingeschlossen

Die Änderung der Schmerzintensität hat der pU mit Frage 3 des BPI-SF erhoben. Frage 3 des BPI-SF beinhaltet die Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer 11-stufigen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmstmöglich vorstellbarer Schmerz).

Der pU legt in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2) unter dem Endpunkt „Schmerzprogressionsrate“ eine Auswertung der Frage 3 des BPI-SF auf stetiger Ebene vor. Bei dieser Auswertung bedarf es nicht der Anwendung des oben genannten Responsekriteriums. Da der BPI-SF grundsätzlich zur Erfassung des Schmerzes geeignet ist, wird die Auswertung der stetigen Daten in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Auswertung der stetigen Daten post hoc geplant wurde und die Daten nur zur Randomisierung und zu Woche 13 erhoben wurden.

Da die Auswertung der stetigen Daten Verbesserungen und Verschlechterungen einbezieht, wird der Endpunkt in Abweichung vom pU „Änderung der Schmerzintensität“ benannt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P): eingeschlossen, es liegen aber keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Der pU legt 2 Auswertungen in Modul 4 vor: eine Responderanalyse auf Basis des Anteils von Patienten mit einem Ereignis und eine Auswertung der stetigen Daten in Form von Mittelwertänderungen zwischen Studienbeginn und Woche 49 bzw. zwischen Studienbeginn und der letzten Erhebung.

Beide Auswertungen sind für die Bestimmung des Zusatznutzens nicht verwertbar, da nur 630 (78,8 %) Patienten im Enzalutamidarm und 241 (60,4 %) Patienten im Placeboarm in die Responderanalyse eingegangen sind und der Anteil der berücksichtigten Patienten in der Auswertung der stetigen Daten noch geringer war. Damit unterscheidet sich die Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten in den beiden Behandlungsarmen um mehr als 15 Prozentpunkte, weshalb die Ergebnisse bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen werden können. Zusätzlich unterschreitet der Anteil der berücksichtigten Patienten in den Auswertungen der stetigen Daten zur Veränderung zwischen Randomisierung und Woche 49 in beiden Behandlungsarmen 70 %, was ebenfalls dazu führt, dass die Ergebnisse nicht herangezogen werden können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D): eingeschlossen, es liegen aber keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Der pU legt für den EQ-5D in Modul 4 Auswertungen zur visuellen Analogskala (VAS) Gesamtpunktzahl (Veränderung Woche 49 bzw. Veränderung letzte Erhebung gegenüber

Studienbeginn) und Auswertungen zu den 5 Einzeldomänen in Form von Kontingenz-Tabellen vor. In diese Auswertungen ist nur ein kleiner Teil der Patienten eingegangen, da der EQ-5D erst mit Protokoll Amendment 2 in der Studie eingeführt wurde und nicht in allen europäischen Ländern durchgeführt wurde. In einigen europäischen Ländern (z. B. Polen) wurde der EQ-5D nicht durchgeführt, obwohl eine validierte Übersetzung vorliegt. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, wie viele Patienten nach der Implementierung des EQ-5D in die Studie eingeschlossen wurden und damit zur ITT-Population für diesen Endpunkt gehören.

Darüber hinaus sind die Ergebnisse zu den 5 Einzeldomänen des EQ-5D nicht hinreichend aufgearbeitet. Im Modul 4 (Tabellen 4-55 und 4-56) sind lediglich Kontingenz-Tabellen dargestellt. Diese stellen die Anteile der Patienten dar, die sich von einem bestimmten Ausgangswert und auf einen bestimmten Endwert verändert haben. Der pU hat jedoch keine Effektschätzer dargestellt. Im Studienbericht findet sich zusätzlich eine deskriptive Auswertung der stetigen Daten hinsichtlich der Veränderung zwischen den Ausgangswerten und den einzelnen Visiten. Es liegt jedoch keine ITT-Auswertung zur Veränderung zwischen den Ausgangswerten und der letzten Erhebung vor. Die VAS beruht auf einer einzigen Frage und ist alleine nicht geeignet, das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden.

Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz: eingeschlossen, es liegen aber keine verwertbaren Ergebnisse vor.

Die separate Erhebung des Endpunkts „Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz“ war im Rahmen der AFFIRM-Studie nicht vorgesehen. Der pU hat diese Auswertung post hoc festgelegt, wobei er den Endpunkt anhand einer Auswahl von UE operationalisiert hat. Die Liste der eingeschlossenen PTs hat der pU ebenfalls post hoc festgelegt, wobei die Suchkriterien in Modul 4 zu eng sind: z. B. enthält die Liste der PTs das UE Monoplegia. Monoplegia hätte aber mit den Suchbegriffen aus Modul 4 („paralysis“, „parese“, „palsy“ in verschiedenen Kombinationen und Schreibweisen) nicht gefunden werden dürfen. Damit ist unklar, ob der Endpunkt hinreichend messsicher operationalisiert wurde.

Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Endpunkte zu UE ist zu beachten, dass die vom pU in Modul 4 vorgelegten Auswertungen auf Basis der rohen Raten für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern keine adäquate Auswertung darstellen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Die folgenden Einschätzungen zum Einschluss beziehen sich daher auf die Endpunkte selbst und nicht darauf, ob adäquate Auswertungen vorlagen.

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen
 - Die Gesamtrate UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate UE wird daher lediglich ergänzend dargestellt.
- schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).
- SUE: eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).
- Therapieabbruch wegen UE: eingeschlossen, es liegen nur qualitativ interpretierbare Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2); für die Nutzenbewertung wurde eine andere Operationalisierung herangezogen, als der pU in Modul 4 vorgelegt hat (siehe unten).
- UE, die zum Tode führten: nicht eingeschlossen
 - Dieser Endpunkt ist durch andere berücksichtigte Endpunkte, insbesondere das Gesamtüberleben, hinreichend berücksichtigt.
- Krampfanfälle: eingeschlossen, es liegen aber keine verwertbaren Ergebnisse vor.
 - Der pU hat die Auswertung post hoc festgelegt und nicht klar beschrieben, nach welchen Kriterien die Prüfarzte Krampfanfälle in der Studie dokumentieren sollten bzw. ob die Liste der von den Prüfarzten dokumentierten Krampfanfälle vollständig oder nur teilweise in die Bewertung eingegangen ist. Damit bleibt unklar, ob die vom pU dargestellten Ergebnisse diesen Endpunkt hinreichend messsicher abbilden.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU berichtet in Modul 4 mit Ausnahme der Krampfanfälle nur die Ergebnisse der Interimsanalyse, die dazu führten, dass die Datenerhebung aufgrund der Ergebnisse zur Wirksamkeit für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben und der Pharmakovigilanz eingestellt wurde. Es bleibt unklar, ob weitere Daten nach der Interimsanalyse erhoben wurden. In den Unterlagen in Modul 5 liegen Angaben zum Gesamtüberleben für 3 weitere Datenschnitte nach der Interimsanalyse vor (siehe Abschnitt 2.4). Aufgrund fehlender Daten zu den Behandlungen nach der Interimsanalyse kann jedoch nicht beurteilt werden, ob und ggf. wie das Gesamtüberleben beeinflusst wurde. Der Einfluss der Patienten, die nach der Interimsanalyse vom Placeboarm zu einer offenen Behandlung mit Enzalutamid wechselten (Cross-over), kann als gering eingeschätzt werden, da dies nur 22 Patienten betraf. Die Daten zum Gesamtüberleben der 3 weiteren Datenschnitte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zusätzlich dargestellt, um die Konsistenz der Ergebnisse zu verdeutlichen.

Für das Gesamtüberleben zeigte die Sensitivitätsanalyse mit einem nicht adjustiertem log-rank-Test und einem nicht adjustierten Cox-Regression-Modell für die Interimsanalyse das gleiche Ergebnis wie die adjustierte Analyse.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation ergab die Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der antineoplastischen Therapie, die aufgrund der Behandlung von Knochenschmerzen in Folge von Knochenmetastasen notwendig wurde, ein konsistentes Ergebnis wie die primäre Analyse.

Für die Änderung der Schmerzintensität fehlt die Angabe der Standardisierungsmethode für die standardisierten Mittelwertdifferenzen und die Darstellung der rohen Mittelwertdifferenzen und deren Konfidenzintervalle.

Die vom pU in Modul 4 vorgelegte Auswertung zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE umfasst laut pU solche Therapieabbrüche, die aufgrund von UE und nicht aufgrund der Krankheitsprogression erfolgten, wobei diese Unterscheidung vom Untersucher vorgenommen wurde. Die Sichtung der Studienunterlagen ergab, dass die vom pU vorgelegte Auswertung nur diejenigen Patienten berücksichtigt, für welche der Prüfarzt auf der CRF-Seite zum Studienabbruch „Unerwünschtes Ereignis“ als *primären* Abbruchgrund angegeben hat. Gemäß der Abfrage im CRF nach dem primären Abbruchgrund sollten UE, die im Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression standen, nicht als Therapieabbruch wegen UE, sondern als Therapieabbruch wegen Progression dokumentiert werden. Das Ziel der vom pU vorgelegten Auswertung war es somit, diejenigen Patienten herauszufiltern, die aufgrund einer Progression und nicht wegen eines UE die Behandlung abgebrochen haben. Diese Auswertung berücksichtigt jedoch nicht, dass Patienten, welche die Therapie nicht wegen UE als primären Grund abbrechen, trotzdem zur gleichen Zeit ein UE gehabt haben können, das zum Therapieabbruch führte (im CRF durch den Prüfarzt als „mit Maßnahme Therapieabbruch“ gekennzeichnet). Z. B. könnte ein Patient, für den Widerruf der Einwilligungserklärung als primärer Abbruchgrund angegeben wurde, zur gleichen Zeit auch ein UE mit der Maßnahme Therapieabbruch gehabt haben, das nicht auf eine Progression zurückzuführen war. Diese Patienten wurden in der vom pU vorgelegten Auswertung nicht berücksichtigt. Im Studienbericht lag darüber hinaus eine Auswertung aller Patienten vor, die mindestens ein UE erlitten haben, das zum Therapieabbruch geführt hat. In der Nutzenbewertung wird diese Auswertung herangezogen, auch wenn die berücksichtigten Ergebnisse auch Therapieabbrüche wegen Progression beinhalten.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Betrachtung der Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

- Die Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte sowie verwendete Messinstrumente führte zum Einschluss folgender Endpunkte in die Nutzenbewertung:
 - Gesamtüberleben
 - Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation
 - Zeit bis zur Schmerzprogression
 - Änderung der Schmerzintensität
 - Lähmungen und lähmungsbedingte Harninkontinenz
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - FACT-P
 - EQ-5D
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - SUE
 - Therapieabbruch wegen UE
 - Krampfanfälle
- Die vom pU vorgelegte Auswertung von Patienten mit UE als primärem Grund für den Therapieabbruch wird durch die Auswertung von Patienten mit UE mit der Maßnahme Therapieabbruch ersetzt.

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

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

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [6].

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

Auf Endpunktebene sieht der pU ein hohes Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerzprogressionsrate (in der vorliegenden Nutzenbewertung in einer anderen Operationalisierung als „Änderung der Schmerzintensität“ bezeichnet) und ein niedriges Verzerrungspotenzial für die Nutzenendpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und Zeit bis zur Schmerzprogression sowie für die Schadensendpunkte SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3). Dem pU wird hinsichtlich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Änderung der Schmerzintensität, das Gesamtüberleben, der Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und der Zeit bis zur Schmerzprogression gefolgt. Nicht gefolgt wird dem pU hinsichtlich seiner Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Schadensendpunkte SUE, Therapieabbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Aus Sicht des pU ist die Studie AFFIRM unter Bezug auf das Methodenpapier 4.0 des IQWiG [6] sowie mit Verweis auf die entsprechende Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency [7] geeignet, Belege für einen Zusatznutzen ableiten. Er begründet dies mit der hohen Patientenzahl, dem randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Designs, der vorliegenden internen wie externen Validität sowie der klinischen Relevanz, statistischen Signifikanz, Datenqualität und Konsistenz der Ergebnisse.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. In der Regel wird an die Aussage eines Belegs die Anforderung zu stellen sein, dass mindestens 2 Studien hoher Ergebnissicherheit mit gleichgerichteten Effekten verfügbar sind. Soll aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden, so sind an diese Studie und deren Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen. Diese Anforderungen erfüllt die Studie AFFIRM nicht. Insbesondere ist die Prüfung der Konsistenz der Ergebnisse über Studienzentren hinweg nicht möglich. Für die Studie AFFIRM liegen lediglich Subgruppenanalysen nach geografischer

Region vor (Nordamerika vs. Europa und Europa vs. übrige Welt) und dies auch nur für den Endpunkt Gesamtüberleben. Darüber hinaus berücksichtigt der pU nicht die Unsicherheit, die sich aus der Operationalisierung der BSC ergibt, welche zu einer weiteren Herabstufung der Beleglage führt (siehe die Abschnitte 2.3.2 und 2.7.2.4.1). Auf Basis der Studie AFFIRM ist somit maximal die Ableitung eines Anhaltspunkts auf einen Zusatznutzen möglich.

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

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

Der pU beansprucht einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Enzalutamid + BSC im Vergleich zur BSC. Dabei beruht der beanspruchte Zusatznutzen auf den Ergebnissen zum Gesamtüberleben, der Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation, aber auch auf den Ergebnissen zum rPFS zu verschiedenen Operationalisierungen des Schmerzes und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier (hauptsächlich Abschnitt 2.7.2.4) ergeben sich maßgebliche Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung zum Zusatznutzen, welche hier erneut aufgeführt, jedoch nicht erneut begründet werden:

- Anhand der Studie AFFIRM können insbesondere aufgrund der unklaren Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie höchstens Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.
- Der Berücksichtigung des rPFS wird nicht gefolgt.
- Nur ein Teil der Operationalisierungen zum Endpunkt Schmerz war verwertbar.
- Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten nicht herangezogen werden.
- Die Daten zu den Nebenwirkungen wurden lediglich qualitativ interpretiert, wobei für Therapieabbruch wegen UE eine andere Auswertung herangezogen wurde als in Modul 4.
- Das Verzerrungspotenzial wurde für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen anders als vom pU eingeschätzt.

Die Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid + BSC ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zum Surrogatendpunkt rPFS und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4), warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Er äußert sich weder dazu, weshalb er das rPFS als (validen) Surrogatendpunkt erachtet, noch legt er relevante Validierungsstudien vor. Daher ging der Endpunkt nicht in die Nutzenbewertung ein (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt ausführlich und nachvollziehbar die Erkrankung. Er gibt korrekt an, dass Enzalutamid laut Fachinformation zur Behandlung von Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) indiziert ist, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Bisher sind in demselben Anwendungsgebiet 2 Substanzen zugelassen: Cabazitaxel und Abirateronacetat. In Anbetracht der schweren Nebenwirkungen, der aufwändigen Bereitstellung und Verabreichung von Cabazitaxel sieht der pU nur in Abirateronacetat eine Therapieoption. Der pU sieht den therapeutischen Bedarf vor allem in der Verbesserung der Lebensqualität.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf die Zahl in den Beschlüssen des G-BA zu Abirateronacetat [8] und Cabazitaxel [9] im Jahr 2012. Sie beträgt demnach 6300 GKV-Patienten. Der pU begründet dies damit, dass Enzalutamid dasselbe Anwendungsgebiet abdecke und sich die Datenlage bezogen auf die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung seit diesen Beschlüssen nicht geändert habe. Dies weist er anhand einer „zielorientierte[n] Freihandsuche“ nach.

Bewertung des Instituts

Die Begründung des pU zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist nachvollziehbar. Allerdings wird die Vorgehensweise der „zielorientierte[n] Freihandsuche“ nicht beschrieben.

In diesem Zusammenhang weist das Institut darauf hin, dass die Daten zur Ermittlung der Zielpopulation in den vom pU zitierten Dossiers bzw. Beschlüssen unsicher waren. Unter Berücksichtigung der Unsicherheit könnte die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation zwischen ca. 2800 und 10 200 liegen [10,11].

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht von einer konstanten Prävalenz und Inzidenz des mCRPC aus. Dies ist in einer gleichbleibenden Zahl von ca. 11 000 bis 12 000 Männern in Deutschland begründet, die im Zeitraum von 1999 bis 2008 jährlich ursächlich am Prostatakarzinom verstorben sind [12]. Diese Annahme ist nachvollziehbar und plausibel.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Der pU definiert die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen analog zu der Zielpopulation. Daher ist die Anzahl laut pU identisch mit der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation. In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut Subgruppen – Patienten mit und ohne viszerale Metastasierung – mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.5). Für diese Subgruppen liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor.

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care (BSC) wird vom G-BA wie folgt definiert: „Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU ermittelt die Behandlungsdauer für Enzalutamid anhand der medianen Behandlungsdauer von 8,3 Monaten (253 Tagen) aus der AFFIRM-Studie [13]. In der Fach- und Gebrauchsinformation [3] ist keine Beschränkung der Anwendungsdauer beschrieben, daher geht das Institut von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen aus.

3.2.2 Verbrauch

Dem GKV-Arzneimittelindex des Wissenschaftlichen Instituts der AOK ist noch keine Angabe zur DDD (defined daily dose) für Enzalutamid zu entnehmen. Den Jahresverbrauch pro Patient gibt der pU basierend auf der Fachinformation an. Hiernach werden 160 mg Enzalutamid als DDD angenommen [3]. Der pU gibt, bezogen auf die zuvor dargestellte mediane Behandlungsdauer, einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 40 480 mg pro Patient an.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch, ausgehend von einer Behandlungsdauer von 365 Tagen, beträgt 58 000 mg pro Patient.

3.2.3 Kosten

Der pU entnimmt die Preise für Enzalutamid der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.09.2013. Die Preise sind korrekt angegeben.

Der pU macht keine Angaben zu den Kosten von BSC. Somit erfolgt keine Bewertung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass keine zusätzlichen Leistungen notwendig sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Bei einer Behandlungsdauer von 253 Tagen gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 36 303,14 € an.

Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen resultieren 52 374,11 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht bei der Berechnung der Versorgungsanteile von Enzalutamid von einem gleichwertigen Wettbewerb mit dem seit Oktober 2011 zugelassenen Wirkstoff Abirateronacetat aus. Der pU errechnet die Anzahl der Patienten, die nach 12 Monaten ab Markteinführung mit Abirateronacetat in dieser Indikation behandelt wurden. Dies entspricht 3079 Patienten. Unter der Annahme der Gleichwertigkeit von Enzalutamid und Abirateronacetat erwartet der pU 1539 Patienten, die mit Enzalutamid nach 12 Monaten ab Markteinführung behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU beruft sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf vorangegangene Beschlüsse des G-BA zu Abirateronacetat [8] und Cabazitaxel [9]. In diesem Zusammenhang verweist das Institut auf die unsichere Datenlage, mit der die Anzahl der Zielpopulation in den damaligen Nutzenbewertungen ermittelt wurde. Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten legt der pU eine mediane Behandlungsdauer der AFFIRM-Studie [13] zugrunde. Das Institut errechnet diese Kosten auf Grundlage einer Behandlungsdauer von 365 Tagen. Zu den Kosten von BSC macht der pU keine Angaben.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus sowie den Zulassungsstatus international hinreichend dar. Es liegen Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Für die Nutzenbewertung ergab sich die Konsequenz, dass die vom pU durchgeführte Recherche zu Enzalutamid in bibliografischen Datenbanken überprüft werden musste.

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

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) umfassend. Es sind keine Mängel in der Darstellung der qualitätsgesicherten Anwendung im Dossier festzustellen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen von Enzalutamid bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, ist vom Vorliegen einer viszeralen Metastasierung abhängig. Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 18: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit viszeraler Metastasierung	BSC ^a	Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen
Patienten ohne viszerale Metastasierung	BSC ^a	Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen

a: Als „best supportive care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
BSC: best supportive care

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

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

Tabelle 19: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Enzalutamid	6300 ^a	Der pU stützt sich bei der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf die Beschlüsse des G-BA zu Abirateronacetat [8] und Cabazitaxel [9] im Jahr 2012. In diesem Zusammenhang verweist das Institut auf die unsicher Datenlage, mit der die Anzahl der Zielpopulation in den damaligen Nutzenbewertungen ermittelt wurde. Die Spanne der Patienten in der GKV-Zielpopulation reicht von 2800 bis 10 200 Patienten per annum [10,11]. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine Aufteilung der Zielpopulation in Subgruppen notwendig. Es liegen keine aussagekräftigen Angaben zu den Patientenzahlen vor.
Patienten mit viszeraler Metastasierung	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
Patienten ohne viszerale Metastasierung		
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: 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 Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Enzalutamid + BSC	mCRPC-Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet	36 303,14 ^a	Der pU berechnet die Jahreskosten auf Grundlage der medianen Behandlungsdauer der AFFIRM-Studie [13]. Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen resultieren 52 374,11 €. Zu den Kosten von BSC macht der pU keine Angaben.
BSC	siehe oben	keine Angaben des pU	
a: Angaben des pU b: Berechnung des Instituts BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Enzalutamid wird oral eingenommen, die Kapseln sollten als Ganzes mit Wasser geschluckt werden (zu oder unabhängig von den Mahlzeiten).

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg Enzalutamid (vier 40 mg Kapseln) 1x täglich.

Enzalutamid enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit der seltenen hereditären Fructoseintoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Bei toxischen Wirkungen (Schweregrad ≥ 3) oder intolerabler Nebenwirkung sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf einen Schweregrad ≤ 2 zurückgegangen sind.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B). Da keine Daten für schwere Leberfunktionsstörung vorliegen und Enzalutamid primär hepatisch eliminiert wird, wird Enzalutamid nicht bei schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) empfohlen.

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Vorsicht ist geboten bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz.

Patienten mit einem kürzlichen Myokardinfarkt (innerhalb der vergangenen 6 Monate) oder mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der vergangenen 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im NYHA-(New York Heart Association-)Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) ≥ 45 %), mit einem langen QT-Intervall, mit einem QTcF > 470 ms, mit Bradykardie oder mit unkontrolliertem Bluthochdruck wurden aus der AFFIRM-Studie ausgeschlossen.

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

Enzalutamid könnte einen leichten Einfluss auf Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren sollten auf das Risiko hingewiesen werden.

Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann die Effektivität vieler gängiger Arzneimittel beeinflussen. Vor Behandlungsbeginn, sollte man sich einen Überblick über gleich-zeitig angewendete Arzneimittel verschaffen.

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid ist bekannt für CYP2C8-Inhibitoren und –Induktoren und CYP3A4-Inhibitoren und –Induktoren.

Die Gefahr einer Leberschädigung nach Gabe von Paracetamol ist bei gleichzeitiger Behandlung mit einem Enzyminduktor vermutlich höher.

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enzalutamid bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie ist nicht erwiesen.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 14.08.2013 [Zugriff: 29.08.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
3. Astellas. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Fachinformation [online]. 06.2013 [Zugriff: 04.11.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. European Medicines Agency. Xtandi 40 mg soft capsules: enzalutamide; rapporteur and co-rapporteur day 150 joint response assessment report; overview [unveröffentlicht]. 2013.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 19.06.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 29.08.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
7. European Medicines Agency. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 23.04.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Abirateronacetat; vom 29. März 2012 [online]. 02.05.2012 [Zugriff: 05.11.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Cabazitaxel; vom 29. März 2012 [online]. 11.05.2012 [Zugriff: 05.11.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1470/2012-03-29_AM-RL-XII_Cabazitaxel_BAnz.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abirateronacetat: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-20 [online].

29.12.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 112). URL:

https://www.iqwig.de/download/A11-20_Abirateronacetat_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabazitaxel: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-24 [online].

12.01.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 114). URL:

https://www.iqwig.de/download/A11-24_Cabazitaxel_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

12. Robert Koch-Institut. ICD-10 C61 (Prostata): Neuerkrankungen, Inzidenzraten, Sterbefälle, Sterberaten [online]. 06.03.2012 [Zugriff: 05.11.2013]. URL:

http://www.rki.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c61_prostata.xls;jsessionid=BC2B42E93847998611C9ADC17D34E023.2_cid298?_blob=publicationFile.

13. Medivation. AFFIRM: a multinational phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of oral MDV3100 in patients with progressive castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based chemotherapy; study MDV3100; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

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

Tabelle 21: Ergebnisse (Nebenwirkungen, naive Proportionen) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + BSC N = 800	Placebo + BSC N = 399	Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI]; p-Wert
	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
AFFIRM			
Nebenwirkungen			
Gesamtrate UE	785 (98,1)	390 (97,7)	
Gesamtrate SUE	268 (33,5)	154 (38,6)	0,87 [0,74; 1,02]; p = 0,08
Therapieabbruch wegen UE ^a	128 (16,0)	73 (18,3)	0,87 [0,67; 1,14]; p = 0,325 ^b
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	362 (45,3)	212 (53,1)	0,85 [0,76; 0,96]; p = 0,009
Krampfanfälle	Keine verwertbaren Ergebnisse		
<p>a: In Abweichung vom pU sind die Ergebnisse zum Endpunkt Therapieabbruch wegen UE nicht anhand des primären Abbruchgrunds der Studienbehandlung dargestellt, sondern alle UE mit der Maßnahme Therapieabbruch (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).</p> <p>b: eigene Berechnung, exakter Fisher-Test</p> <p>BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Tabelle 22: Häufigste (≥ 2 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens 1 Behandlungsarm) schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

Studie PT	Enzalutamid + BSC	Placebo + BSC
	N = 800	N = 399
	Patienten mit mindestens einem Ereignis	Patienten mit mindestens einem Ereignis
	n (%)	n (%)
AFFIRM		
Gesamtrate	362 (45,3)	212 (53,1)
Anämie	62 (7,8)	38 (9,5)
Ermüdung	50 (6,3)	29 (7,3)
Rückenmarkskompression	46 (5,8)	15 (3,8)
Rückenschmerzen	38 (4,8)	16 (4,0)
Knochenschmerzen	21 (2,6)	14 (3,5)
Asthenie	20 (2,5)	10 (2,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	20 (2,5)	8 (2,0)
Arthralgie	20 (2,5)	7 (1,8)
Anorexie	17 (2,1)	4 (1,0)
Hypertonie	16 (2,0)	5 (1,3)
Schmerz in einer Extremität	14 (1,8)	13 (3,3)
Übelkeit	12 (1,5)	13 (3,3)
Erbrechen	9 (1,1)	10 (2,5)
Sortiert absteigend nach Häufigkeit im Enzalutamidarm BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis		

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

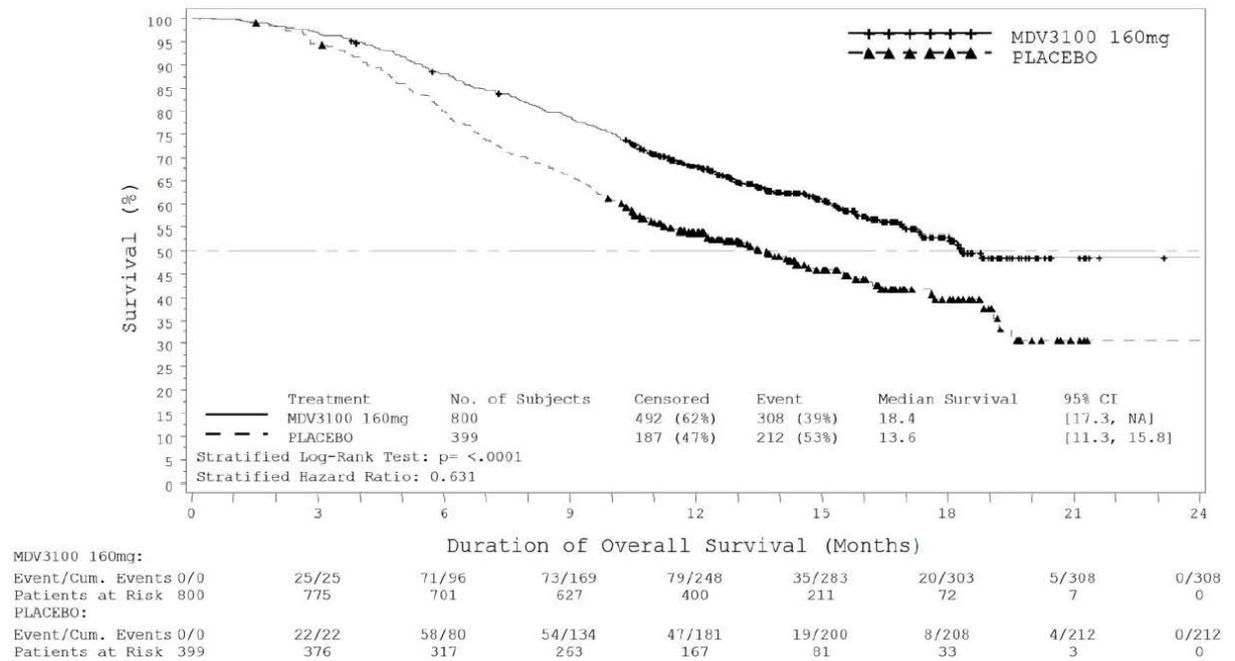


Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC, Datenschnitt am 25.09.2011 (Interimsanalyse)

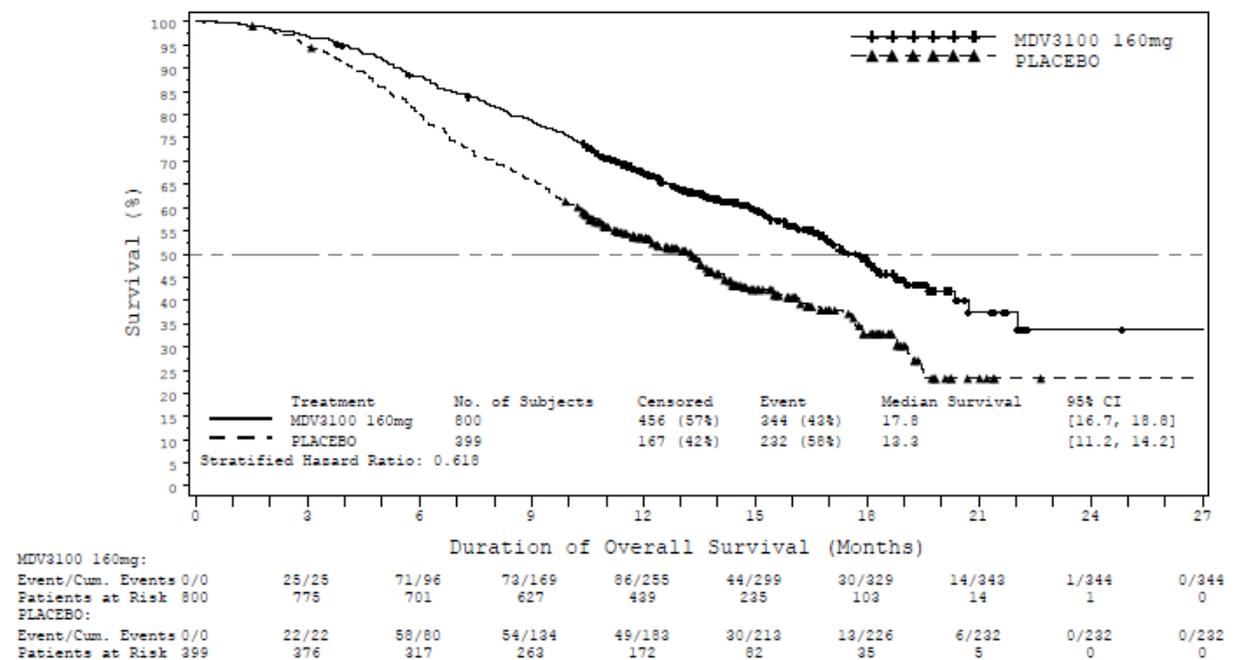


Abbildung 2: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC, Datenschnitt am 16.12.2011 (Datenbankschluss)

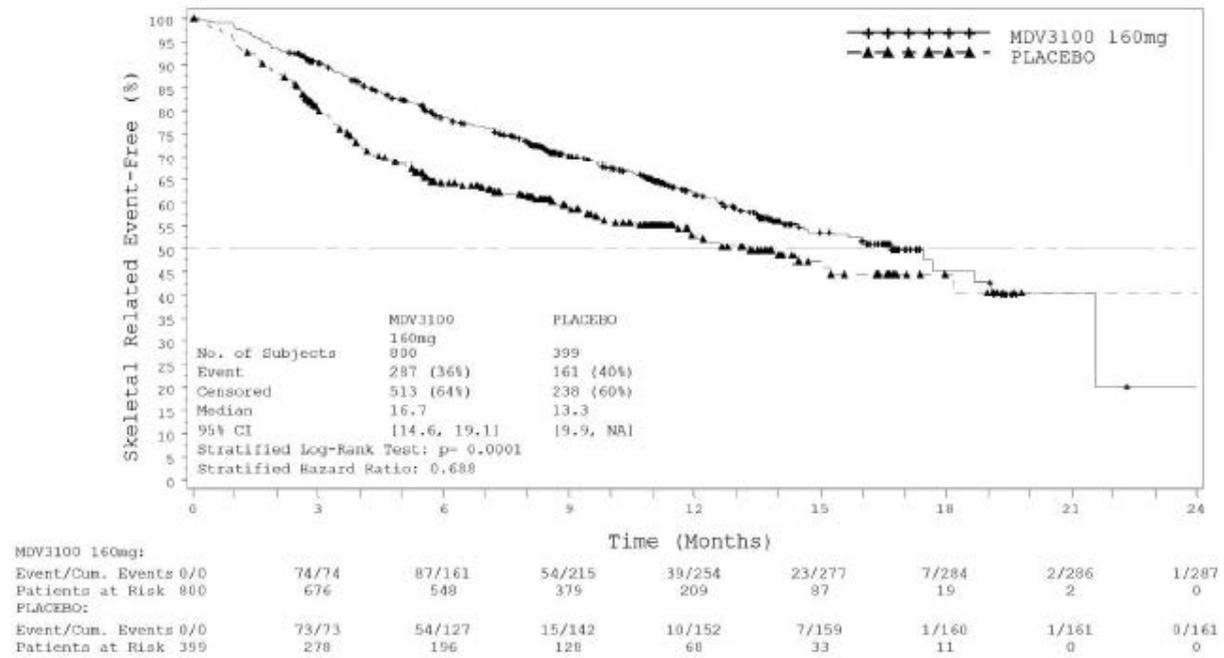


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve (Morbidity: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

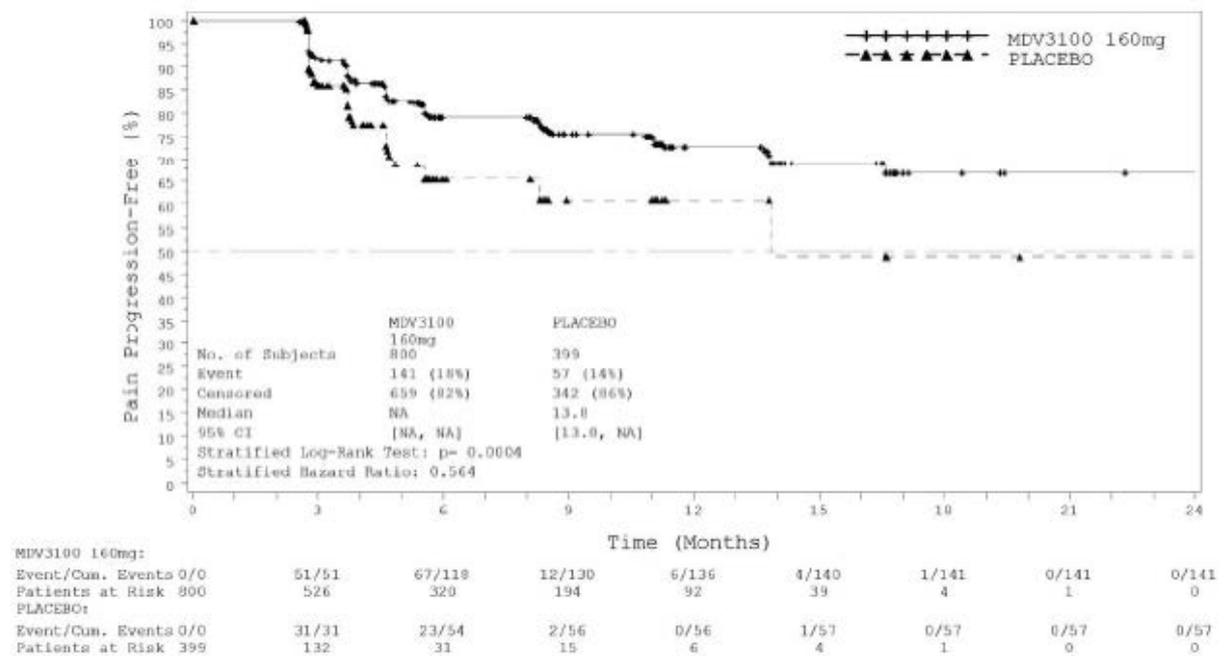


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve (Morbidity: Zeit bis zur Schmerzprogression) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Jakse, Gerhard	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

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

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Ehrmann, Udo; Bundesverband Prostatakrebs- selbsthilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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