IQWiG-Berichte – Nr. 955

Enzalutamid (Prostatakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A20-46
Version: 1.0
Stand: 12.08.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.05.2020

Interne Auftragsnummer

A20-46

Anschrift des Herausgebers

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

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

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Christiane Balg
- Klaus Gossens
- Tatjana Hermanns
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **v**
Abbildungsverzeichnis ..... **vii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **viii**
1 Hintergrund **1**
1.1 Verlauf des Projekts **1**
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung **2**
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments **2**
2 Nutzenbewertung **4**
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung **4**
2.2 Fragestellung **10**
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool **10**
2.3.1 Eingeschlossene Studien 11
2.3.2 Studiencharakteristika 11
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen **25**
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte 25
2.4.2 Verzerrungspotenzial 26
2.4.3 Ergebnisse 28
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 33
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **34**
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 34
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 36
3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie **40**
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) **40**
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 40
3.1.2 Therapeutischer Bedarf 40
3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation 40
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 43
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) **43**
3.2.1 Behandlungsdauer 44
3.2.2 Verbrauch 44
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 44

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 44
3.2.5 Jahrestherapiekosten ... 44
3.2.6 Versorgungsanteile ... 45
3.3 Konsequenzen für die Bewertung ... 45
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung ... 46
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ... 46
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 46
4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 46
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 47
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 47
5 Literatur ... 49
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen ... 53
Anhang B – Kaplan Meier Kurven ... 63
B.1 – Mortalität ... 63
B.2 – Morbidität ... 63
B.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 64
B.4 – Nebenwirkungen ... 64
Anhang C – Ergänzende Darstellung von Folgetherapien zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC ... 69
Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) ... 70

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enzalutamid 4
Tabelle 3: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enzalutamid 10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 12
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 19
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 21
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 23
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 24
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 26
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 27
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 29
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 31
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT 35
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT 37
Tabelle 18: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 38
Tabelle 19: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 46
Tabelle 20: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation 46
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient 47
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 54
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 59

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 60
Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT 61
Tabelle 26: Angaben zu Folgetherapien (bezogen auf Wirkstoffe, die ≥ 5 % der Patienten des jeweiligen Behandlungsarms erhalten haben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie PROSPER) 69

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019) 63

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (1. Datenschnitt: 28.06.2017) [4] 63

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P Gesamtscore; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (1. Datenschnitt: 28.06.2017) [4] 64

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate SUEs der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019) 64

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019) 65

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate Abbruch wegen UEs der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019) 65

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019) 66

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019) 66

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019) 67

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019) 67

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (SMQ, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019) 68

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CRPC	Castration-resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MFS	Metastasis-free Survival (metastasenfreies Überleben)
MRT	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
nmCRPC	Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
PSA	prostataspezifisches Antigen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enzalutamid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 19.11.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.05.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2020 aus [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Enzalutamid erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Enzalutamid im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 16.05.2019 fand die Befristung des Beschlusses zu Enzalutamid ihren Grund darin, dass die Studie PROSPER zum Zeitpunkt der Erstbewertung von Enzalutamid noch nicht abgeschlossen war und weitere Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus einer Interimsanalyse sowie die finalen Ergebnisse noch ausstanden. Vor diesem Hintergrund befristete der G-BA seinen Beschluss bis zum 15.05.2020 [2].

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

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

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ 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	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [3]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 19.11.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.05.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2020 aus. Der Grund hierfür war, dass die Studie PROSPER zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch nicht abgeschlossen war und weitere Ergebnisse für die Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) aus einer Interimsanalyse sowie Ergebnisse aus der finalen Analyse ausstanden.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enzalutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

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

Studiendesign

Die Studie PROSPER ist eine randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT gegenüber einer Behandlung mit ADT (zuzüglich Placebo) verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit einem asymptomatischen Hochrisiko-nmCRPC eingeschlossen. Insgesamt wurden 1401 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT oder mit Placebo + ADT randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Enzalutamid entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Patienten mussten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation die ADT beibehalten. Diese war entweder eine medikamentöse Kastration mittels Gonadotropin freisetzendem Hormon (GnRH)-Agonist oder -Antagonist oder eine vorangegangene bilaterale Orchiektomie.

Die Patienten wurden behandelt bis zur radiografischen Krankheitsprogression (definiert als Metastasierung von Knochen und / oder Weichteilgewebe), Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Anwendung von Androgenrezeptor-Inhibitoren oder anderen Prüfsubstanzen bzw. Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes oder des Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie PROSPER war das metastasenfreie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Im Nachgang des 1. Datenschnitts wurde die Studie PROSPER am 08.09.2017 entblindet und eine unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase eingeführt, in der die Patienten des Vergleichsarms (nach erneutem Screening) nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT erhalten konnten. Der Behandlungswechsel kam nur für Patienten infrage, die protokollkonform an der doppelblinden Studienphase teilgenommen und nach der Entblindung keine andere Behandlung für das Prostatakarzinom erhalten hatten. Insgesamt wechselten 87 (18,6 %) Patienten zu einer Behandlung mit Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT. Es bleibt allerdings unklar, inwieweit die Patienten des Vergleichsarms der Studie PROSPER, die auf eine Behandlung mit Enzalutamid gewechselt sind, die Zulassungsvoraussetzungen für eine Folgetherapie mit Enzalutamid erfüllt haben. Die Behandlung mit Enzalutamid + ADT wurde bis zur radiografischen Krankheitsprogression fortgesetzt bzw. darüber hinaus, falls nach Einschätzung der Prüfärztin / des Prüfarztes ein klinischer Nutzen bestand.

Patienten beider Studienarme, die nicht in die unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase eingeschlossen wurden bzw. die an dieser Studienphase nicht teilnehmen wollten, brachen die Behandlung mit der Studienmedikation ab und wechselten in die Nachbeobachtung.

Zum finalen 3. Datenschnitt liegen neue Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich für die Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU zum 3. Datenschnitt keine Auswertungen vor. Für diese beiden Endpunktkategorien sind die Ergebnisse des 1. Datenschnitts (28.06.2017) aus der Erstbewertung von Enzalutamid (Dossierbewertung A18-80) hinreichend aussagekräftig und werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Morbidität

Stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]; Item 3)

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

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF; Item 9a–g)

Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde mit dem Fragebogen BPI-SF (Item 9a–g) erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) Fragebogen erhoben. Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT. Es ist allerdings insgesamt fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankungen abbildet.

Psychiatrische Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Hypertonie

Für die Endpunkte Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) und Hypertonie (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ], CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich ein positiver Effekt von Enzalutamid für das spezifische UE Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3). Hier liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß vor. Jedoch bleibt anhand der vorliegenden Informationen fraglich, ob dieser positive Effekt von Enzalutamid tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist, oder nicht eher den Progress der Grunderkrankung abbildet.

Demgegenüber zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für 3 schwerwiegende / schwere spezifische UEs (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Hypertonie) Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von teils geringem und beträchtlichem Ausmaß. Für das nicht schwere / nicht schwerwiegende spezifische UE Psychiatrische Erkrankungen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes.

Insgesamt stellen die negativen Effekte zu UEs die positiven Effekte, insbesondere für das Gesamtüberleben, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT (Placebo + ADT).

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

Tabelle 3: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen[c]

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden
c. In die Studie PROSPER wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon

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

2.2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enzalutamid

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie**[a]
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Enzalutamid (Stand zum 16.03.2020)
- bibliografische Recherche zu Enzalutamid (letzte Suche am 16.03.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Enzalutamid (letzte Suche am 16.03.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Enzalutamid (letzte Suche am 16.03.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Enzalutamid (letzte Suche am 20.05.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	**Studienkategorie**			**Verfügbare Quellen**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	**Gesponserte Studie[a] (ja / nein)**	**Studie Dritter (ja / nein)**	**Studien-bericht (ja / nein [Zitat])**	**Register-einträge[b] (ja / nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen (ja / nein [Zitat])**
MDV3100-14 (PROSPER[c])	ja	ja	nein	nein[d]	ja [5-10]	ja [4,11-13][e]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.
e. Die Publikation [12] ist in Modul 4 A nicht zitiert, da sie nach Einreichungsdatum des Dossiers veröffentlicht wurde.

ADT: Androgendeprivationstherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	**Studien-design**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]**
PROSPER	RCT, doppelblind, nach dem 1. Datenschnitt unverblindet[b]; parallel	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom[c]	Enzalutamid + ADT (N = 933) Placebo + ADT (N = 468)	**doppelblinde Phase** Screening: ab 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis Krankheitsprogression (bzw. nach der Progression solange der Patient nach Ansicht der Prüfärztin/des Prüfarztes von der Behandlung profitierte), Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Anwendung von Androgenrezeptor-Inhibitoren oder Prüfpräparaten bzw. Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin/des Prüfarztes oder des Patienten **unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase[d]** Behandlung: bis Krankheitsprogression bzw. nach der Progression, solange nach Ansicht der Prüfärztin/des Prüfarztes ein zusätzlicher klinischer Nutzen von Enzalutamid bestand Beobachtung beider Studienphasen[e]: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie	254 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Hong Kong, Italien, Kanada, Korea, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Serbien, Singapur, Slowakei, Spanien, Taiwan, Thailand, Türkei, Ukraine, USA 11/2013–10/2019 1. Datenschnitt: 28.06.2017 2.Datenschnitt: 31.05.2018 3. Datenschnitt: 15.10.2019	primär: metastasenfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]

a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b. Nach Erreichen des Zielkriteriums für den primären Endpunkt metastasenfreies Überleben wurde die Studie PROSPER entblindet (08.09.2017). Die Studie wurde danach unverblindet fortgesetzt (Enzalutamid-Extensionsphase, Langzeit-Nachbeobachtungsphase).
c. Gemäß den Einschlusskriterien sollten die Patienten zum Zeitpunkt des Screenings einen Testosteronserumwert ≤ 50 ng/dl und einen PSA-Wert ≥ 2 µg/l sowie vor Studieneinschluss einen 3-maligen Anstieg des PSA-Wertes (mit einem Intervall ≥ 1 Woche zwischen den jeweiligen Bestimmungen) aufweisen. Ein Hochrisiko-Prostatakarzinom war in der Studie definiert als PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.
d. unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase: Patienten aus dem Interventionsarm konnten eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT fortsetzen. Patienten aus dem Vergleichsarm (mit oder ohne Krankheitsprogression), die die doppelblinde Phase gemäß Protokoll abgeschlossen und keine andere Folgebehandlung für das Prostatakarzinom erhalten hatten, konnten auf eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT wechseln. Patienten, für die die unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes nicht geeignet war bzw. die an dieser nicht teilnehmen wollten, brachen die Studienmedikation ab.
e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.

ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Studie	Intervention	Vergleich
PROSPER	**Doppelblinde Phase:** Enzalutamid 160 mg täglich oral (4 Kapseln je 40 mg) + ADT[a] Dosisunterbrechung oder -reduktion auf 120 mg oder 80 mg täglich beim Auftreten von Nebenwirkungen erlaubt	 Placebo täglich oral (4 Kapseln) + ADT[a]
	Unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase Alle Patienten erhielten Enzalutamid 160 mg täglich oral (4 Kapseln je 40 mg) + ADT[a] Dosisunterbrechung oder -reduktion analog der doppelblinden Phase	
	Vorbehandlung erlaubt: ▪ ADT mit GnRH-Agonist oder -Antagonist ▪ bilaterale Orchiektomie nicht erlaubt: ▪ zytotoxische Chemotherapie, Aminoglutethimid, Ketoconazol, Abirateronacetat oder Enzalutamid für die Behandlung des Prostatakarzinoms ▪ Prüfsubstanz, die die Androgensynthese oder den Androgenrezeptor hemmt ▪ Hormontherapie (z. B. Androgenrezeptorinhibitoren, Estrogene, 5-α Reduktase-Inhibitoren) oder biologische Therapien für die Behandlung des Prostatakarzinoms oder Wirkstoff in klinischer Prüfung (4 Wochen vor Studienbeginn) **Begleitbehandlung** erlaubt: ▪ doppelblinde Phase: Bisphosphonate oder Denosumab (fortgeführte Einnahme einer stabilen Dosis, die ≥ 4 Wochen vor Randomisierung festgelegt wurde) ▪ unverblindete Extensionsphase: Die Initiierung von Bisphosphonaten oder Denosumab für die Knochengesundheit war erlaubt. ▪ Kalzium und Vitamin D ▪ Wirkstoffe zur Senkung der Schwelle für Krampfanfälle nicht erlaubt: ▪ zytotoxische Chemotherapie ▪ Androgenrezeptor-Inhibitoren ▪ Prüfsubstanzen nur in Ausnahmefällen erlaubt: ▪ CYP3A4-Induktor (z. B. Alfentanil, Ciclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus) ▪ CYP2C9-Induktor (z. B. Phenytoin, Warfarin) ▪ CYP2C19-Induktor (z. B. S-Mephenytoin) ▪ starke oder moderate CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Rifampin, Gemfibrozil[b])	

a. außer Patienten mit bilateraler Orchiektomie in der Vorgeschichte
b. durfte nur unter Dosisreduktion von Enzalutamid auf 80 mg verabreicht werden

ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP: Cytochrom; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Studiendesign

Die Studie PROSPER ist eine randomisierte, doppelblinde und multizentrische Studie, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT gegenüber einer Behandlung mit ADT (zuzüglich Placebo) verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit einem asymptomatischen Hochrisiko-nmCRPC eingeschlossen. Das Hochrisiko – Prostatakarzinom war definiert als Prostataspezifische Antigen (PSA)-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate. Des Weiteren mussten Patienten einen Testosteronserumwert ≤ 50 ng/dl (≤ 1,73 nmol/l) und einen PSA-Wert ≥ 2 µg/l sowie einen 3-maligen Anstieg des PSA-Wertes während einer ADT (PSA1 < PSA2 < PSA3; mit einem Intervall ≥ 1 Woche zwischen jeder Bestimmung) vor Studieneinschluss aufweisen.

In der Studie wurden 1401 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT oder mit Placebo + ADT randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate / ≥ 6 Monate) und nach der Anwendung von knochengerichteten Wirkstoffen zu Studienbeginn (ja / nein).

Die Behandlung mit Enzalutamid entsprach in der Studie PROSPER den Vorgaben der Fachinformation (Tabelle 7) [14]. Die Patienten mussten zusätzlich zu ihrer Studienmedikation die ADT beibehalten. Diese war entweder eine medikamentöse Kastration mittels Gonadotropin freisetzendem Hormon (GnRH)-Agonist oder -Antagonist oder eine vorangegangene bilaterale Orchiektomie.

In der Studie erhielten 34,2 % der Patienten im Interventionsarm und 66,2 % der Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie. Dieser Unterschied ist darin begründet, dass im Vergleichsarm eine radiografisch ermittelte Krankheitsprogression deutlich früher eintrat. Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gab es keine Einschränkungen. Nach Versagen der kombinierten Hormontherapie (Enzalutamid + ADT) im Interventionsarm erhielten diese Patienten als häufigste Folgetherapie Docetaxel (20,2 %), gefolgt von Abirateron (16,3 %). Im Vergleichsarm wurde Abirateron (38,3 %) als häufigste Folgetherapie, gefolgt von Docetaxel (30,8 %), verabreicht (Anhang C, Tabelle 26). Der Anteil der Patienten mit Folgetherapien liegt unter dem Anteil der Patienten mit Therapieabbruch (vergleiche Tabelle 9). Diese Diskrepanz ist nicht ausschließlich mit dem Auftreten von Todesfällen zu erklären. Es bleibt somit unklar, wodurch diese beschriebenen Unterschiede hervorgerufen wurden. Primärer Endpunkt der Studie PROSPER war das metastasenfreie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte und Studienverlauf

Die Studie PROSPER begann am 26.11.2013 und wurde nach Angaben in Modul 4 A zum 15.10.2019 beendet (3. Datenschnitt). Es war prädefiniert, dass die Interimsanalyse mit einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied für das Gesamtüberleben als finale Analyse betrachtet wird.

Es liegen 3 a priori geplante Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt (erfolgt am 28.06.2017): geplante Auswertung des primären Endpunkts MFS nach ungefähr 440 MFS Ereignissen; Auswertung aller weiteren sekundären Endpunkte
- 2. Datenschnitt (erfolgt am 31.05.2018): geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ungefähr 285 Todesfällen; Auswertung nur zum Endpunkt Gesamtüberleben
- 3. Datenschnitt (erfolgt am 15.10.2019): geplante Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach ungefähr 440 Todesfällen; Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben und der Endpunktkategorie Nebenwirkungen; zusätzlich Auswertungen zu den Endpunkten Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bzw. einer zytotoxischen Chemotherapie

Doppelblinde Studienphase

Die Patienten wurden nach der Randomisierung behandelt bis zur radiografischen Krankheitsprogression (definiert als Metastasierung von Knochen und / oder Weichteilgewebe), Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Anwendung von Androgenrezeptor-Inhibitoren oder anderen Prüfsubstanzen bzw. Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüfärztin / des Prüfarztes oder des Patienten. Unter bestimmten Bedingungen war eine fortgeführte Gabe der Studienmedikation auch nach der Progression nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes erlaubt. Ungefähr 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation bzw. unmittelbar vor Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (sofern diese früher als 30 Tage nach der letzten Studienmedikation begonnen wurde) wurden UEs letztmalig, sowie Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte erhoben.

In der anschließenden Langzeitnachbeobachtung (alle 16 Wochen) wurden radiografische Untersuchungen für Patienten ohne nachgewiesene radiografische Krankheitsprogression fortgesetzt, sowie der Überlebensstatus und der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms erhoben. Die Erhebung von Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten wurde fortgesetzt, sofern Patienten zur Nachbeobachtungsvisite in die Klinik kamen.

Unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase (nach dem 1. Datenschnitt)

Der 1. Datenschnitt erfolgte nach dem Erreichen von ca. 440 Ereignissen im primären Endpunkt MFS (28.06.2017). Im Nachgang des 1. Datenschnitts wurde die Studie PROSPER am 08.09.2017 entblindet.

Mit dem 4. Amendment zum Studienprotokoll (26.01.2018) wurde eine unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase (Open-Label-Periode) eingeführt, in der die Patienten des Vergleichsarms (nach erneutem Screening) nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT erhalten konnten. Der

Behandlungswechsel kam nur für Patienten infrage, die protokollkonform an der doppelblinden Studienphase (ohne Krankheitsprogression bzw. mit einer Krankheitsprogression aber fortgeführter Studienmedikation) teilgenommen und nach der Entblindung keine andere Behandlung für das Prostatakarzinom erhalten hatten. Diesen Kriterien entsprachen 114 Patienten des Vergleichsarms [12]. Von diesen wechselten 87 (18,6 % aller Patienten des Vergleichsarms) zu einer Behandlung mit Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT (Cross-Over-Gruppe).

Die Behandlung mit Enzalutamid + ADT wurde bis zur radiografischen Krankheitsprogression fortgesetzt bzw. darüber hinaus, falls nach Meinung der Prüfärztin / des Prüfarztes ein klinischer Nutzen bestand. Erhoben wurden der Überlebensstatus, die Initiierung neuer Behandlungen für das Prostatakarzinom, UEs und Begleitmedikationen. Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte wurden nicht weiter erhoben.

Patienten beider Studienarme, die nicht in die unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase eingeschlossen wurden bzw. die an dieser Studienphase nicht teilnehmen wollten, brachen die Behandlung mit der Studienmedikation ab und wechselten in die Nachbeobachtung.

Anmerkung zum Studiendesign

Der Behandlungswechsel für die Patienten aus dem Placebo + ADT-Arm in den Enzalutamid-Arm (unter Beibehaltung der ADT) war für Patienten gestattet, die in der doppelblinden Studienphase keine Krankheitsprogression aufwiesen, oder trotz einer Krankheitsprogression die Studienmedikation weiterhin erhalten hatten.

Die Behandlung von Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom entspricht der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Der Behandlungswechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm führt somit potenziell zu einer Verzerrung des Behandlungseffekts. Angaben zum Anteil der Patienten, die ohne eine Krankheitsprogression in den Enzalutamid-Arm gewechselt sind, liegen in Modul 4 A nicht vor.

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist [14], stellt Enzalutamid eine zugelassene Therapieoption dar. Für diese Patienten ist die Gabe von Enzalutamid als Folgetherapie nicht als Treatment Switching im Sinne von [15] anzusehen. Es bleibt allerdings unklar, inwieweit die Patienten des Vergleichsarms der Studie PROSPER, die bei Vorliegen einer Krankheitsprogression vom Vergleichsarm in den Enzalutamid-Arm gewechselt sind, die Zulassungsvoraussetzungen für eine Folgetherapie mit Enzalutamid erfüllt haben.

Die daraus resultierenden Unsicherheiten werden bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

Für die Bewertung herangezogene Datenschnitte

Für die Ableitung des Zusatznutzens werden alle patientenrelevanten Endpunkte aus der für die Bewertung relevanten Studie PROSPER unter Berücksichtigung des 3. Datenschnitts herangezogen.

Für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU zum 3. Datenschnitt keine Auswertungen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten des 1. Datenschnitts (28.06.2017) aus der Erstbewertung von Enzalutamid (Dossierbewertung A18-80 [4]) herangezogen. Da zu diesem Datenschnitt bereits bei einem großen Anteil der Studienpopulation ein Ereignis aufgetreten ist, ist nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse zu einem späteren Auswertezeitpunkt der Studie PROSPER relevant von denen des 1. Datenschnitts abweichen würden. Weiterhin wäre für die Ergebnisse aus dem 3. Datenschnitt die Aussagekraft aufgrund der selektiven Endpunkterhebung (vergleiche Tabelle 8) zusätzlich eingeschränkt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der entgegen der Befristungsauflage des G-BA [2] in Modul 4 A ausschließlich die Endpunkte darstellt, für die Ergebnisse zum 3. Datenschnitt vorliegen (Gesamtüberleben und UEs). Die Ableitung des Zusatznutzens nimmt der pU somit ohne Berücksichtigung der Ergebnisse zur Morbidität (Endpunkte stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch Schmerz und Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (siehe Abschnitt 2.5.2).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT bestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das abwartende Vorgehen operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die Diagnostik der Krankheitsprogression umfasst.

In der Studie PROSPER fanden regelmäßige Visiten in einem Abstand von 16 Wochen statt. Dabei wurde unter anderem die Krankheitsprogression der Patienten mittels bildgebender Verfahren (Magnetresonanztomografie (MRT), Computertomografie (CT), Knochenszintigrafie) untersucht.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sollte eine Verlaufskontrolle mittels Bildgebung in Abhängigkeit von Symptomatik und möglichen therapeutischen Konsequenzen entschieden werden [16]. Eine routinemäßige radiografische Untersuchung – wie in der Studie PROSPER vorgenommen – ist laut Leitlinie nicht vorgesehen. Allerdings erfolgten die Visiten in der Studie in großen Abständen (4 Monate) und im Falle des Verdachts einer Krankheitsprogression wurden radiografische Untersuchungen auch unabhängig von der routinemäßigen Visite vorgenommen. Das diagnostische Vorgehen der Studie PROSPER wird daher als sachgerecht angesehen.

Nachbeobachtung

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

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

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
PROSPER	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod
Morbidität	
Schmerz (BPI-SF)	doppelblinde Phase: 30 Tage nach Behandlungsende und danach für Patienten ohne Progression[a] bis zum Tod[b]; in der unverblindeten Extensionsphase nicht erhoben
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	doppelblinde Phase: 30 Tage nach Behandlungsende und danach für Patienten ohne Progression[a] bis zum Tod[b]; in der unverblindeten Extensionsphase nicht erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	doppelblinde Phase: 30 Tage nach Behandlungsende und danach für Patienten ohne Progression[a] bis zum Tod[b]; in der unverblindeten Extensionsphase nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Behandlungsende

a. Darstellung gemäß der Angabe im Studienprotokoll. Im Stellungnahmeverfahren zur Erstbewertung von Enzalutamid [17] gibt der pU an, dass der Endpunkt unabhängig vom Vorliegen einer Krankheitsprogression für sämtliche Patienten mit einer Klinikvisite erhoben wurde.
b. nur für die Patienten erhoben, welche die Langzeitnachbeobachtungsvisite in der Klinik durchführten

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

Die Beobachtungsdauern für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Die patientenrelevanten Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte wurden darüber hinaus in der Langzeitnachbeobachtung der verblindeten Studienphase erfasst, allerdings nur für Patienten, die ihre Langzeitnachbeobachtungsvisite in der Klinik wahrnahmen.

Aufgrund dieses Vorgehens liegen unzureichende Informationen für die Nachsorgestrategie der Patienten vor. Auswirkungen von Folgetherapien, die integraler Bestandteil des abwartenden Vorgehens (als Konsequenz der Beobachtung) sind, werden nicht ausreichend erfasst. So trat bei Patienten des Vergleichsarms eine radiografische Krankheitsprogression vergleichsweise früher auf. Somit ist davon auszugehen, dass im Vergleichsarm auch deutlich früher eine

Folgetherapie durchgeführt wurde, welche Auswirkungen auf die patientenrelevanten Endpunkte haben können. Inwiefern sich die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf die Durchführung von Folgetherapien auch in den Ergebnissen zu Nebenwirkungen, zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegeln würden, bleibt unklar.

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

Charakterisierung der Studienpopulation

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

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

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Enzalutamid + ADT** **N[a] = 933**	**Placebo + ADT** **N[a] = 468**
PROSPER		
Alter [Jahre], MW (SD)	74 (7,8)	73 (7,6)
Region, n (%)		
Nordamerika	141 (15,1)	63 (13,5)
Europa	458 (49,1)	232 (49,6)
Rest der Welt	334 (35,8)	173 (37,0)
Gleason Score bei Diagnose, n (%)		
2–4	21 (2,3)	12 (2,6)
5–7	491 (52,6)	230 (49,1)
8–10	381 (40,8)	207 (44,2)
unbekannt	40 (4,3)	19 (4,1)
ECOG Performance Status bei Studienbeginn, n (%)		
0	747 (80,1)	382 (81,6)
1	185 (19,8)	85 (18,2)
≥ 2	0 (0)	0 (0)
fehlend	1 (0,1)	1 (0,2)
PSA-Verdopplungszeit [Monate], n (%)		
< 6	715 (76,6)	361 (77,1)
≥ 6	217 (23,3)	107 (22,9)
fehlend	1 (0,1)	0 (0)
Zeit von der initialen Diagnose / 1.Behandlung bis zur Randomisierung [Monate]		
Median [Min; Max]	90,4 [2,2; 381,8]	86,8 [2,2; 275,7]
Orchiektomie	119 (12,8)	62 (13,2)
Endokrine Therapie, n (%)	807 (86,8)	405 (87,1)
Leuprorelin	399 (42,9)	185 (39,8)
Goserelin	253 (27,2)	136 (29,2)
Triptorelin	141 (15,2)	77 (16,6)
Degarelix	53 (5,7)	20 (4,3)
Krankheitsstatus zu Studienbeginn		
nicht metastasiert	910 (98)	454 (97)
metastasiert[b]	23 (2)	14 (3)
Anwendung von knochengerichteten Wirkstoffen zu Studienbeginn, n (%)	105 (11)	48 (10)
Therapieabbruch, n (%)	552 (59,2)	465 (99,4)[d]
Studienabbruch[c], n (%)		
während Behandlungsphase	k. A.	k. A.
während Langzeitnachbeobachtung	367 (39,3)	244 (52,1)[e]

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

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Enzalutamid + ADT** **N[a] = 933**	**Placebo + ADT** **N[a] = 468**
a. Anzahl randomisierter Patienten (ITT-Population: alle Patienten, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden, unabhängig davon ob sie die Studienmedikation erhalten haben) b. Das Vorliegen eines metastasierten Prostatakarzinoms wurde nach Studieneinschluss von einem verblindeten, unabhängigen radiografischen Gutachter festgestellt. c. einschließlich Studienabbruch aufgrund von Tod: 288 (30,9 %) im Interventionsarm vs. 178 (38,0 %) im Vergleichsarm d. einschließlich 18,6 % der Patienten aus dem Vergleichsarm, die nach Entblindung in den Enzalutamid + ADT gewechselt sind e. eigene Berechnungen ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten in den Behandlungsarmen der Studie PROSPER sind weitgehend vergleichbar. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 73 Jahre alt, zu einem großen Anteil aus Europa (49 %) und ihr Prostatakarzinom war im Median ca. 7 Jahre vor Randomisierung initial diagnostiziert worden. Die meisten Patienten (ca. 87 %) erhielten als ADT eine medikamentöse Kastration mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten. Ein geringer Anteil (ca. 13 %) der Studienteilnehmer wies eine operative Kastration (Orchiektomie) auf. Bei über 80 % der Patienten lag ein ECOG Performance Status von 0 (uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung) vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

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

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

Studie **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Enzalutamid + ADT** **N = 933**	**Placebo + ADT** **N = 468**
PROSPER		
Behandlungsdauer[a, b, c] [Monate]		
Median [Min; Max]	33,9 [0,2; 68,8]	14,2 [0,1; 51,3]
Mittelwert (SD)	33,4 (17,8)	15,8 (10,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	42,3 [0,7; 69,0]	38,7 [3,7; 69,8]
Mittelwert (SD)	41,4 (14,6)	38,8 (14,9)
Morbidität	k. A.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	
Nebenwirkungen[a, c] – zensiert[d]		
Median [Min; Max]	34,5 [0,7; 68,8]	14,7 [0,0; 51,3]
Mittelwert (SD)	33,8 (17,7)	16,4 (10,7)

a. Umfasst im Enzalutamid + ADT-Arm die doppelblinde- sowie die unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase und im Placebo + ADT-Arm nur die doppelblinde Phase.
b. Differenz aus „Tag der letzten Dosis der Studienmedikation“ und „Tag der ersten Dosis der Studienmedikation“, geteilt durch 30,4375.
c. bezogen auf alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation erhalten haben
d. Patienten mit Behandlungswechsel von Placebo + ADT zu Enzalutamid + ADT werden zum Zeitpunkt der 1. Einnahme von Enzalutamid zensiert; ohne Zensierung beträgt die Beobachtungsdauer für die Patienten des Placeboarms: Median [Min; Max]: 15,6 [0,9; 62,8] Monate; Mittelwert (SD): 19,6 (14,4) Monate

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

In der Studie PROSPER ist die mediane Behandlungsdauer zum 3. Datenschnitt im Interventionsarm mit 33,9 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm (14,2 Monate).

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben beträgt im Interventionsarm 42,3 Monate und im Vergleichsarm 38,7 Monate.

Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen die Angaben zur Beobachtungsdauer.

Die mediane Beobachtungsdauer der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen beträgt 34,5 Monate im Interventionsarm und 14,7 Monate im Vergleichsarm. Da Nebenwirkungen bis 30 Tage nach Behandlungsende erhoben wurden, ist eine verkürzte Beobachtungsdauer im Vergleichsarm durch ein früheres Behandlungsende (v. a. durch frühere radiografisch ermittelte Krankheitsprogression) zu erklären.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
PROSPER	ja	ja	nein[a]	nein[a]	ja	ja	niedrig

a. Die Studie wurde nach dem 1. Datenschnitt (28.06.2017) entblindet.
ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie PROSPER als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nach Erreichen des Zielkriteriums für den primären Endpunkt MFS wurde die Studie PROSPER zum 08.09.2017 entblindet. Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign nach Entblindung der Studie ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) gibt der pU an, dass nur bedingt beurteilt werden kann, inwieweit die demografischen Daten und Charakteristika zu Beginn der Studie PROSPER mit der nmCRPC-Hochrisikopopulation in Deutschland vergleichbar sind.

Der pU erläutert, dass es keinen Anhaltspunkt gibt, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von der Studienpopulation unterscheiden sollten. Der pU verweist darauf, dass sowohl Diagnosekriterien, Behandlungsleitlinien und verfügbare Therapieoptionen in Deutschland mit den Ländern, aus denen Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, übereinstimmen. Daraus folgert der pU, dass von einer hinreichenden Vergleichbarkeit des Versorgungskontextes und damit von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse ausgegangen werden kann. Diesbezüglich führt der pU an, dass ein hoher Anteil der rekrutierten Patienten (49,3 % der Studienpopulation) aus Europa stammte.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - stärkster Schmerz (gemessen anhand des Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3)
  - Beeinträchtigung durch Schmerz (gemessen anhand des BPI-SF Item 9a–g)
  - Gesundheitszustand (gemessen anhand der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - gemessen anhand des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) Gesamtscore
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UEs
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der in Modul 4 A des Dossiers weitere Endpunkte heranzieht (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der Erstbewertung A18-80).

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

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

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

a. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)“ und „Hypertonie (SMQ, schwere UEs)“.

b. Endpunkt wurde in der unverblindeten Enzalutamid-Extensionsphase nicht weiter erhoben bzw. insgesamt nur noch selektiv für Patienten in der Langzeitnachbeobachtung, die zur Visite in die Klinik kamen. Eine Auswertung zum 3. Datenschnitt legt der pU in Modul 4 A für diesen Endpunkt nicht vor, wobei die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund der selektiven Endpunkterhebung auch fraglich wäre. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten des 1. Datenschnitts (28.06.2017) aus der Erstbewertung von Enzalutamid (Dossierbewertung A18-80 [4]) herangezogen, da zu diesem Datenschnitt bereits bei einem großen Anteil der Studienpopulation ein Ereignis aufgetreten ist. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse zu einem späteren Auswertezeitpunkt der Studie PROSPER relevant von denen des 1. Datenschnitts abweichen.

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

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

a. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)“ und „Hypertonie (SMQ, schwere UEs)“.
b. Insgesamt haben aus dem Vergleichsarm 18,6 % der Patienten auf eine Behandlung mit Enzalutamid gewechselt. Es bleibt unklar, wie hoch darunter der Anteil an Patienten ohne Krankheitsprogression (nicht zulassungskonform) war.
c. > 10 % der randomisierten Patienten wurden wegen fehlender Werte nicht in die Analyse eingeschlossen
d. potenziell informative Zensierung bzw. unvollständige Beobachtung bei unterschiedlichem Abbruchverhalten zwischen den Behandlungsarmen
e. unklarer Anteil von nicht in die Analyse eingeschlossenen Patienten
f. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch (Abbruch wegen UEs) bzw. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (betrifft ausschließlich nicht schwere / nicht schwerwiegende spezifische UEs und somit die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“)

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Diese Einschätzung ergibt sich daraus, dass für 18,6 % der Patienten mit Behandlungswechsel aus dem Placebo + ADT-Arm in den Enzalutamid + ADT-Arm unklar ist, ob die Gabe von Enzalutamid als Folgetherapie als Treatment Switching im Sinne von [15] anzusehen ist (siehe Abschnitt 2.3.2; „Anmerkung zum Studiendesign“).

Für die Erhebung der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen zwischen den Studienarmen starke Diskrepanzen in den Rücklaufquoten der Fragebogen vor (vergleiche Abschnitt 2.7.4.2 der Erstbewertung zu Enzalutamid [4]). Diese Diskrepanzen lassen sich hauptsächlich durch eine stark unterschiedliche Anzahl an radiografisch ermittelten Progressionsereignissen und damit unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Armen erklären. Zwar war mit dem Abbruch der Behandlung die Erhebung der Morbidität und der

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

UEs wurden für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation bzw. einmalig 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation erhoben. Dies schließt im Placebo + ADT-Arm nur die doppelblinde Studienphase, aber im Enzalutamid + ADT-Arm die doppelblinde- und die unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase ein. Die schon erwähnten Diskrepanzen in den Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen, hauptsächlich begründet durch das Studiendesign und die Unterschiede in den Progressionsereignissen zwischen den Behandlungsarmen, führen potenziell zu einer informativen Zensierung. Das Verzerrungspotenzial wird daher für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und spezifische UEs als hoch eingeschätzt.

Für die Ergebnisse des nicht schweren / nicht schwerwiegenden spezifischen UEs Psychiatrische Erkrankungen (SOC) liegt zusätzlich aufgrund der teilweise fehlenden Verblindung (nach Entblindung zum 08.09.2017) bei subjektiver Endpunkterhebung ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UEs ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial aus der teilweise fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der die Ergebnisse aller eingeschlossenen Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Enzalutamid + ADT mit Placebo + ADT bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zum 3. Datenschnitt (15.10.2019) sind in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt.

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

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
PROSPER					
Mortalität (3. Datenschnitt)					
Gesamtüberleben	933	67,0 [64,0; n. e.] 288 (30,9)	468	56,3 [54,4; 63,0] 178 (38,0)	0,73 [0,61; 0,88]; 0,001
Morbidität (1. Datenschnitt)					
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)[b, c]	839	18,5 [18,3; 22,1] 390 (41,8)	415	18,5 [14,8; 25,8] 165 (35,3)	0,98 [0,82; 1,18]; 0,838
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt)					
FACT-P Gesamtscore[b, d]	839	11,1 [11,0; 14,7] 499 (53,5)	415	11,1 [11,1; 14,7] 226 (48,3)	0,97 [0,82; 1,14]; 0,700
physisches Wohlbefinden (PWB) *(ergänzend dargestellt)*[b, e]	839	7,9 [7,5; 11,1] 538 (57,7)	415	11,5 [11,1; 14,8] 206 (44,0)	-
soziales Wohlbefinden (SWB) *(ergänzend dargestellt)*[b, e]	839	18,4 [14,8; 22,2] 398 (42,7)	415	14,8 [11,1; 18,6] 187 (40,0)	-
emotionales Wohlbefinden (EWB) *(ergänzend dargestellt)*[b, e]	839	25,8 [22,0; 29,4] 359 (38,5)	415	18,4 [14,7; 18,6] 173 (37,0)	-
funktionales Wohlbefinden (FWB) *(ergänzend dargestellt)*[b, e]	839	11,0 [7,5; 11,1] 534 (57,2)	415	11,1 [10,7; 14,6] 229 (48,9)	-
PCS *(ergänzend dargestellt)*[b, e]	839	7,8 [7,5; 11,1] 549 (58,8)	415	7,7 [7,4; 11,1] 264 (56,4)	-
Nebenwirkungen (3. Datenschnitt)					
UEs[f] *(ergänzend dargestellt)*	930	1,0 [0,9; 1,3] 873 (93,9)	465	2,8 [1,9; 3,5] 379 (81,5)	-
SUEs[f]	930	53,6 [47,5; n. e.] 345 (37,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 97 (20,9)	0,94 [0,74; 1,19]; 0,610
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)[f]	930	40,8 [37,3; 46,9] 424 (45,6)	465	40,5 [31,9; n. e.] 124 (26,7)	1,05 [0,85; 1,29]; 0,637
Abbruch wegen UEs[f]	930	n. e. [n. e.; n. e.] 133 (14,3)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 37 (8,0)	1,01 [0,69; 1,48]; 0,946

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

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Enzalutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]** **Patienten mit Ereignis n (%)**	**HR [95 %-KI]; p-Wert[a]**
spezifische UEs					
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (15,9)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (5,6)	2,17 [1,42; 3,31]; < 0,001
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 75 (8,1)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (2,2)	2,21 [1,13; 4,32]; 0,018
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 61 (6,6)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (1,7)	2,16 [1,02; 4,59]; 0,04
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 81 (8,7)	465	n. e. [n. e.; n. e.]; 46 (9,9)	0,43 [0,29; 0,63]; < 0,001
Hypertonie (SMQ[g], schwere UEs)	930	n. e. [n. e.; n. e.] 54 (5,8)	465	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (2,4)	1,99 [1,03; 3,82]; 0,036

a. Effekt und KI: Cox-PH-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test. Beide stratifiziert nach PSA-Verdopplungszeit und Gebrauch von knochengerichteten Wirkstoffen.
b. In die Analyse gehen nur Patienten ein, für die zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren Zeitpunkt Werte erhoben wurden.
c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte
d. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
e. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 3 Punkte
f. ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet werden
g. Anhand der Angaben aus Modul 4 A wird angenommen, dass die SMQ Hypertonie PTs vom Schweregrad CTCAE ≥ 3 umfasst.

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

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

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

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

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

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

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

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dass er den Endpunkt stärkster Schmerz in seinem Dossier nicht berücksichtigt.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)

Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde mit dem Fragebogen BPI-SF (Item 9a–g) erhoben. Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dass er den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz in seinem Dossier nicht berücksichtigt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dass er den Endpunkt Gesundheitszustand in seinem Dossier nicht berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)

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

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, als dass er den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in seinem Dossier nicht berücksichtigt.

Nebenwirkungen

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

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT. Es ist allerdings insgesamt fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankungen abbildet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege einen Hinweis auf einen geringeren Schaden ableitet.

Psychiatrische Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Hypertonie

Für die Endpunkte Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) und Hypertonie (SMQ, CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für alle Endpunkte einen Hinweis auf einen höheren Schaden ableitet. Für den Endpunkt Hypertonie zieht der pU dabei nicht die Ergebnisse des SMQ, sondern des PT (CTCAE-Grad ≥ 3) heran.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung ist das Subgruppenmerkmal Alter (< 75 Jahre/ ≥ 75 Jahre) relevant.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

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

Subgruppenanalysen liegen (ausgenommen für den Endpunkt Gesundheitszustand) für alle eingeschlossenen, patientenrelevanten Endpunkte vor.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [18].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

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

Spezifische UEs

Das spezifische UE Psychiatrische Erkrankungen (SOC) wird der Kategorie nicht schwer / nicht schwerwiegend zugeordnet, da die in diesen Endpunkt eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren.

Die spezifischen UEs Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) und Hypertonie (SMQ) werden der Kategorie schwerwiegend / schwer zugeteilt, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse einen CTCAE-Grad ≥ 3 aufweisen.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
Mortalität		
Gesamtüberleben	67,0 vs. 56,3 HR: 0,73 [0,61; 0,88]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $0{,}85 \leq KI_o < 0{,}95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	18,5 vs. 18,5 HR: 0,98 [0,82; 1,18]; p = 0,838	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Items 9a–g)	MW: 0,65 vs. 0,85 MD: −0,20 [−0,53; 0,13]; p = k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	MW: −4,57 vs. −5,29 MD: 0,72 [−2,30; 3,75]; p = 0,639	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P-Gesamtscore	11,1 vs. 11,1 HR: 0,97 [0,82; 1,14]; p = 0,700	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs[c]	53,6 vs. n. e. HR: 0,94 [0,74; 1,19]; p = 0,610	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs[c] (CTCAE-Grad ≥ 3)	40,8 vs. 40,5 HR: 1,05 [0,85; 1,29]; p = 0,637	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs[c]	n. e. vs. n. e. HR: 1,01 [0,69; 1,48]; p = 0,946	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,17 [1,42; 3,31]; HR: 0,46 [0,3; 0,7][d]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0{,}80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. mittlere Änderung** **Effektschätzung [95 %-KI];** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit[a]**	**Ableitung des Ausmaßes[b]**
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 2,21 [1,13; 4,32]; HR: 0,45 [0,23; 0,88][d]; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 2,16 [1,02; 4,59]; HR: 0,46 [0,22; 0,98][d]; p = 0,04 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 0,43 [0,29; 0,63]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen[e] $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hypertonie (SMQ, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 1,99 [1,03; 3,82]; HR: 0,5 [0,26; 0,97][d]; p = 0,036 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering

a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
c. ohne Ereignisse, die als Progression der Grunderkrankung gewertet werden
d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
e. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet.

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen[a] ▪ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen des Nervensystems (schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Hypertonie (schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ psychiatrische Erkrankungen (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a. Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich ein positiver Effekt von Enzalutamid für das spezifische UE Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3). Hier liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß vor. Jedoch bleibt anhand der vorliegenden Informationen fraglich, ob dieser positive Effekt von Enzalutamid tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist, oder nicht eher die Symptome der Grunderkrankung abbildet.

Demgegenüber zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für 3 schwerwiegende / schwere spezifische UEs (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Hypertonie) Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von teils geringem und beträchtlichem Ausmaß. Für das nicht schwere / nicht schwerwiegende spezifische UE Psychiatrische Erkrankungen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes.

Insgesamt stellen die negativen Effekte zu UEs die positiven Effekte, insbesondere für das Gesamtüberleben, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT (Placebo + ADT).

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen[c]

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.
c. In die Studie PROSPER wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon

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

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

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsauflagen

Der G-BA hat in den tragenden Gründen zum ersten Beschluss zu Enzalutamid folgende Befristungsauflage festgelegt:

> *„Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die für das Jahr 2020 erwarteten Ergebnisse aus der Interimsanalyse nach 440 Todesfällen zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der derzeit laufenden Studie PROSPER vorgelegt werden.“ [2]*

Diesen Anforderungen kommt der pU im vorliegenden Dossier nur teilweise nach. Der pU leitet den Zusatznutzen für Enzalutamid ausschließlich anhand der Ergebnisse zum 3. Datenschnitt der Studie PROSPER ab. Zu diesem Datenschnitt liegen für die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Auswertungen vor. Dabei ist anzumerken, dass das Design der Studie PROSPER auch insgesamt nicht gewährleistet, Auswirkungen von Folgetherapien, die integraler Bestandteil des abwartenden Vorgehens sind, vollständig zu erfassen. Ergebnisse zu

patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts stellt der pU in Modul 4 A nicht dar. Somit berücksichtigt der pU nicht die Gesamtheit der Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzen von Enzalutamid.

3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des Prostatakarzinoms nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation definiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Enzalutamid indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit Hochrisiko-nmCRPC [14].

Er weist auf die uneinheitliche Definition des Hochrisikos hin. Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie (PROSPER) geben Hinweise darauf, wie dort das Hochrisiko bei nmCRPC definiert wurde: Verdopplungszeit des PSA ≤ 10 Monate [14].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den Bedarf im Zulassungsgebiet an Therapieoptionen mit dem primären Ziel die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern. Außerdem bestehe der Bedarf darin, eine Metastasierung so lange wie möglich hinauszögern.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Zielpopulation in mehreren Schritten her:

Schritt 1) Anzahl erwachsener Patienten mit Prostatakarzinom

Der pU legt als Ausgangsbasis seiner Berechnungen die 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms aus dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2015 / 2016“ des Robert Koch-Instituts (RKI) zugrunde [19]. Sie beträgt 258 000 Patienten für das Jahr 2016. Eine Einschränkung auf erwachsene Patienten nimmt der pU nicht vor, da die Erkrankung üblicherweise im Erwachsenenalter auftritt.

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

Für den Anteil des CRPC an der Patientenpopulation mit Prostatakarzinom zieht der pU zum einen ein Abstract von Morgan et al. heran [20]. Die Autoren berichten von 8678 Patienten mit Prostatakrebs, die über Patientendaten aus der Primärversorgung im Vereinigten Königreich zwischen den Jahren 2003 und 2007 identifiziert wurden. Der pU entnimmt einen Anteil von 11,2 % der Patientengruppe, die in ein kastrationsresistentes Stadium progredieren.

Zum anderen zieht der pU eine Publikation von Sternberg et al. (2013) heran [21]. Die Autorinnen und Autoren berichten von einer Befragung von Urologen und Onkologen zwischen Dezember 2009 und Mai 2010 [21]. Dabei wurden Daten von jeweils 10 Patienten mit Prostatakrebs, die aktuell die Praxis konsultierten und eine kurative oder palliative Therapie

erhielten, zusammengetragen. Aus Deutschland konnten Daten von 782 Patienten ausgewertet werden, wovon 347 Patienten ein CRPC aufwiesen, was einem Anteil von 44,4 % entspricht.

Der pU überträgt diese beiden Anteile (11,2 % und 44,4 %) auf die Population aus Schritt 1). Somit resultieren 28 809 bis 114 483 Patienten mit CRPC.

Schritt 3) Anzahl der Patienten mit nmCRPC

Der pU zieht erneut die Publikation von Sternberg et al. (2013) heran [21]. Von den 347 Patienten aus Deutschland mit CRPC wiesen 85,3 % ein metastasiertes Stadium auf. Im Umkehrschluss bestimmt der pU einen Anteil von 14,7 % der Patienten mit nmCRPC.

Der pU berechnet eine Spanne von 4234 bis 16 826 Patienten mit nmCRPC.

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

Der pU bestimmt diesen Anteilsschritt über 2 Quellen:

Aus dem Abstract von Saad et al. (2018) entnimmt der pU den Anteil der Patienten mit nmCRPC, bei denen die Verdopplungszeit des PSA ≤ 10 Monate als Hochrisiko für eine Metastasierung und krankheitsspezifische Mortalität bezeichnet wurde [22]: Die Autorinnen und Autoren berichten von einer retrospektiven Kohortenstudie von 84 479 Patienten mit Prostatakrebs, identifiziert über eine Datenbank im Zeitraum von 2007 bis 2017. Die Herkunft der Patienten ist in dem Abstract nicht näher beschrieben. Es wurden 504 Patienten mit nmCRPC ermittelt. Davon lag von 393 Patienten eine auswertbare Verdopplungszeit des PSA vor. Die Autorinnen und Autoren weisen 150 Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko aus. Der pU gibt einen Anteil von 30 % der Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko an.

Aus dem Abstract zu einer Erhebung von Hechmati et al. (2012) entnimmt der pU einen Anteil von Patienten mit CRPC ohne Knochenmetastasen, bei denen verschiedene Parameter als Hochrisiko für die Entwicklung von Knochenmetastasen bezeichnet wurden [23]. Dazu gehörten ein Gleason Score ≥ 8 oder zuletzt gemessener PSA ≥ 8ng/ml oder eine Verdopplungszeit des PSA ≤ 10 Monate oder eine lokale Therapie als Zusatz zu einer systemischen. Die Autorinnen und Autoren berichten von einer Befragung von Urologen und Onkologen zwischen Dezember 2009 und Mai 2010 in Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und dem Vereinigten Königreich. Es wurden Daten von jeweils 10 zurzeit behandelten Patienten pro Ärztin bzw. Arzt erhoben. Von 500 Patienten mit CRPC ohne Knochenmetastasen wiesen 29,2 % ein hohes Risiko zur Entwicklung von Knochenmetastasen auf.

Laut pU ergibt sich aus den beiden Quellen ein übereinstimmender Anteil von 30 % für Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko. Daraus resultieren 1270 bis 5048 Patienten in der Zielpopulation.

Abschließend geht der pU von einem Anteil von 87,61 % GKV-Versicherten an der Bevölkerung in Deutschland aus [24,25], sodass eine Anzahl von 1113 bis 4422 Patienten in der GKV-Zielpopulation resultiert.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Die kritischen Punkte werden nachfolgend erläutert, welche größtenteils in der vorherigen Nutzenbewertung zu Enzalutamid im selben Anwendungsgebiet [4] bereits erläutert wurden:

Zu Schritt 1)

Die Herleitung der Zielpopulation beruht auf der 5-Jahres-Prävalenz. Damit sind alle Patienten, die länger als 5 Jahre erkrankt sind, vernachlässigt. Aus dem vom pU zitierten Dokument zur Prävalenz des RKI lässt sich eine 10-Jahres-Prävalenz von 496 200 Patienten mit Prostatakrebs für das Jahr 2016 entnehmen [19]. Das RKI gibt zudem eine absolute 10-Jahres-Überlebensrate von 58 % (56 bis 61 %) an. Daher ist eine höhere Anzahl für die Prävalenz zu erwarten, in der auch Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 10 Jahren eingeschlossen sind.

Zur Untergrenze in Schritt 2)

Da die Daten zur Progression in ein kastrationsresistentes Stadium aus einem Abstract [20] stammen, fehlen detaillierte Angaben zu den Charakteristika und zu den Beobachtungszeiträumen der Studienpopulation. Zudem stammen die Daten aus dem Vereinigten Königreich. Eine abschließende Beurteilung zur Übertragbarkeit des Progressionsanteils, der aus einer Zeitraumbetrachtung gewonnen wurde, auf die 5-Jahres-Prävalenz aus Schritt 1), die zu einem Stichtag erhoben wird, ist somit nicht möglich. Es bestehen folgende Unsicherheiten: Zum einen bleibt offen, ob es sich bei den zwischen 2003 und 2007 identifizierten Patienten um inzidente Patienten handelt. Zum anderen fehlen sowohl Angaben zur Zeitspanne bis zum Eintreten eines kastrationsresistenten Stadiums als auch Angaben zur Überlebensdauer in diesem Stadium.

Zur Obergrenze in Schritt 2) und zu Schritt 3)

Die in diesen beiden Schritten herangezogene Publikation von Sternberg et al. (2013) [21] beruht auf Daten von Patienten, die aktuell eine ärztliche Praxis aufsuchen. Es bleibt offen, ob gegebenenfalls Patientengruppen mit bestimmten Krankheitsstadien häufiger einen Arzt konsultieren. Dies könnte die ermittelten Anteilswerte beeinflussen und führt zur Unsicherheit.

Zu Schritt 4)

Das Abstract von Saad et al. (2018) [22] berichtet von 111 Patienten mit nmCRPC, deren Verdopplungszeit des PSA nicht auswertbar war. Diese Patienten werden ausnahmslos der Patientenpopulation mit einem niedrigen Risiko zugerechnet. Es ist unklar, aus welchem Grund die Verdopplungszeit nicht auswertbar war und die Patienten somit alle einem niedrigen Risiko zugeordnet werden können.

Das Abstract von Hechmati et al. (2012) [23] bezeichnet weitere Parameter bei Patienten mit nmCRPC wie z. B. Gleason Score ≥ 8 als Hochrisiko zur (Knochen-)Metastasierung. Damit wird der Anteil für das Hochrisiko zur Metastasierung nicht allein über die Verdopplungszeit des PSA bestimmt.

Der pU legt Quellen z. B. Abstracts für die Herleitung der Zielpopulation vor, denen teils relevante Informationen für die Bewertung der entnommenen Anteile fehlen. Daraus resultiert Unsicherheit. Eine abschließende Bewertung der Anteile in den Berechnungsschritten ist nicht möglich.

Im vorherigen Dossier zu Enzalutamid im selben Anwendungsgebiet wurde eine Anzahl von 805 bis 1184 Patienten in der Zielpopulation angegeben. Dies wurde damals als unterschätzt bewertet [4]. Die Vorgehensweise im vorherigen Dossier und im jetzigen Dossier unterscheidet sich maßgeblich im Schritt 2. Im vorherigen Dossier wurde für den Anteil des CRPC an der Patientenpopulation mit Prostatakarzinom ein Anteil von 11,2 % angegeben, während im jetzigen Dossier eine Spanne zu diesem Anteil von 11,2 % bis 44,4 % ermittelt wird. Der neue Anteil von 44,4 % führt dazu, dass sich nun die Anzahl der Obergrenze in der Zielpopulation fast vervierfacht. In dem Dossier zu Apalutamid aus dem Jahr 2020 mit demselben Anwendungsgebiet wurde eine ähnlich breite Spanne mit einer Anzahl von 1091 bis 3796 Patienten in der GKV-Zielpopulation geschätzt [26]. In der entsprechenden Bewertung wurde eine Anzahl im oberen Bereich dieser Spanne und darüber hinaus erwartet [27].

Insgesamt ist die Untergrenze der in diesem Dossier ermittelten Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt, da der pU im Schritt 1 die 5-Jahres-Prävalenz zugrundlegt. Ob die hier zugrunde gelegte höhere Anzahl der Obergrenze von 4422 Patienten als eine zuverlässige Schätzung gilt, kann aufgrund der vorliegenden Daten abschließend nicht bewertet werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU beschreibt, dass kein eindeutiger Trend aus epidemiologischen Daten des RKI ableitbar ist. Daher nimmt er den Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz der Zeitspanne 2012 bis 2016 für die nächsten 5 Jahre an.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 und Tabelle 20.

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

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

Enzalutamid wird gemäß Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon verabreicht [14]. Die Kosten für Enzalutamid werden daher in der Kombination mit einer medikamentösen Kastration bewertet.

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA für die Zielpopulation festgelegt:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.

Der pU weist die Kosten für Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix aus. Es wird davon ausgegangen, dass im Falle einer chirurgischen Kastration, diese bereits erfolgt ist.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [14,28-32].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [14,28-32].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Enzalutamid und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten für Enzalutamid mit 44 588,40 € pro Jahr und pro Patient. Für die zuzüglich anfallenden Jahrestherapiekosten der Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem LHRH-Analogon weist er 1283,62 € (Leuprorelin) bis 2125,12 € (Degarelix) pro Jahr und pro Patient aus. Insgesamt fallen so Jahrestherapiekosten in Höhe von 45 872,02 € bis 46 713,52 € pro Jahr und pro Patient für eine Therapie mit Enzalutamid an. Diese entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT gibt der pU für medikamentöse Therapieoptionen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1283,62 € bis 2125,12 € an. Diese entsprechen ebenfalls ausschließlich den Arzneimittelkosten.

Alle Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU benennt keine konkreten Versorgungsanteile für Enzalutamid. Er erläutert weitere vorhandenen Therapieoptionen und verweist unter anderem auf Kontraindikationen, Einfluss von Leitlinien sowie auf Therapieabbrüche.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU gibt eine Anzahl von 1113 bis 4422 Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Die Untergrenze ist unterschätzt. Ob die Obergrenze als eine zuverlässige Schätzung gilt, kann aufgrund der vorliegenden Daten abschließend nicht bewertet werden.

Die Jahrestherapiekosten entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten. Diese sind sowohl für Enzalutamid als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

- Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[b]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen[c]

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden
c. In die Studie PROSPER wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon

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

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

Tabelle 20: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der Patienten[a]**	**Kommentar**
Enzalutamid	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	1113–4422	Die Untergrenze ist unterschätzt. Ob die Obergrenze als eine zuverlässige Schätzung gilt, kann aufgrund der vorliegenden Daten abschließend nicht bewertet werden.

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in €[a]**	**Kommentar**
Enzalutamid[b] + konventionelle ADT[c]	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	45 872,02–46 713,52	Die Jahrestherapiekosten sind sowohl für Enzalutamid als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie plausibel.
abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT[c]		1283,62-2125,12	

a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten.
b. Enzalutamid wird entsprechend der Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem LHRH-Analogon verabreicht.
c. Die konventionelle Androgendeprivationstherapie wird für die Berechnungen der Kosten in Form einer medikamentösen Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten dargestellt.

ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; LHRH: Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Enzalutamid [online]. 16.05.2019 [Zugriff: 03.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6305/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_ZD.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai 2019 [online]. 16.05.2019 [Zugriff: 26.11.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf.

3. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-80 [online]. 26.02.2019 [Zugriff: 19.03.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 726). URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf.

5. Pfizer. Safety and efficacy study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.03.2020 [Zugriff: 27.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02003924.

6. Pfizer. Safety and efficacy study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 16.03.2020 [Zugriff: 27.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02003924.

7. Pfizer. PROSPER: a multinational, phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration resistant prostate cancer: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 15.07.2015 [Zugriff: 27.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005665-12/results.

8. Novotech Asia Korea. Efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer [online]. In: Clinical Research Information Service 20.03.2015 [Zugriff: 27.05.2020]. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=4998.

9. Medivation. Eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte, Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie der Phase 3 von Enzalutamid bei Patienten mit nicht metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakrebs [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 16.02.2016 [Zugriff: 27.05.2020]. URL: http://www.drks.de/DRKS00008798.

10. Medivation. A multinational, phase 3, randomized, double blind, placebo controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration resistant prostate cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 27.05.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005665-12.

11. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019; 20(4): 556-569.

12. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2020; 382(23): 2197-2206.

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

14. Astellas. Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2018 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien: Arbeitspapier; Auftrag GA14-04 [online]. 30.10.2018 [Zugriff: 10.12.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 678). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf.

16. Wirth M, Berges R, Fröhner M, Miller K, Rübben H, Stöckle M et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 5.1; Mai 2019; AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. 05.2019 [Zugriff: 03.09.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Wirkstoff Enzalutamid; stenografisches Wortprotokoll [online]. 08.04.2020 [Zugriff: 29.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-417/2019_04_08_Wortprotokoll_Enzalutamid_D-411.pdf.

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

19. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe [online]. 2019 [Zugriff: 23.12.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.

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

21. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. BMC Urol 2013; 13: 58.

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

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

24. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 02.10.2019 [Zugriff: 07.01.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html.

25. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Kennzahlen und Faustformeln; KF19Bund; Stand: Juli 2019 [online]. 07.2019 [Zugriff: 07.01.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.

26. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 A; Erleada zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen [online]. 30.03.2020 [Zugriff: 09.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3632/2020-03-30_Modul3A_Apalutamid.pdf.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A20-36 [online]. 29.06.2020 [Zugriff: 09.07.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 941). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-36_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.

28. Medipha Santé. Pamorelin LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 04.03.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

29. AstraZeneca. Zoladex 10,8 mg: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 04.03.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

30. Gp Pharm. Lutrate Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 04.03.2020]. URL: www.fachinfo.de.

31. Sanofi-Aventis Deutschland. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 04.03.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

32. Ferring Pharmaceuticals. FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 12.2019 [Zugriff: 04.03.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt die Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die bei ≥ 2 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind und zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	
SOC[b, c] **PT[b, c]**	**Enzalutamid + ADT[d]** **N = 930**	**Placebo + ADT[e]** **N = 465**
PROSPER		
Gesamtrate UEs	876 (94,2)	380 (81,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	90 (9,7)	25 (5,4)
Anaemie	63 (6,8)	20 (4,3)
Neutropenie	11 (1,2)	1 (0,2)
Herzerkrankungen	133 (14,3)	26 (5,6)
akuter Myokardinfarkt	11 (1,2)	2 (0,4)
Angina pectoris	12 (1,3)	1 (0,2)
Arrhythmie	10 (1,1)	2 (0,4)
Vorhofflimmern	25 (2,7)	7 (1,5)
Herzinsuffizienz	17 (1,8)	1 (0,2)
koronare Herzerkrankung	11 (1,2)	0 (0)
Myokardinfarkt	11 (1,2)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	41 (4,4)	11 (2,4)
Vertigo	20 (2,2)	4 (0,9)
Augenerkrankungen	95 (10,2)	15 (3,2)
Katarakt	25 (2,7)	5 (1,1)
Konjunktivits	16 (1,7)	0 (0)
Sehen verschwommen	10 (1,1)	1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	432 (46,5)	164 (35,3)
abdominale Beschwerden	14 (1,5)	3 (0,6)
Bauch aufgetrieben	26 (2,8)	11 (2,4)
Abdominalschmerz	41 (4,4)	13 (2,8)
Schmerzen Oberbauch	33 (3,5)	9 (1,9)
Obstipation	121 (13,0)	39 (8,4)
Diarrhoe	112 (12,0)	47 (10,1)
Dyspepsie	29 (3,1)	5 (1,1)
Dysphagie	15 (1,6)	4 (0,9)
Flatulenz	16 (1,7)	7 (1,5)
Gastritis	12 (1,3)	3 (0,6)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	29 (3,1)	3 (0,6)
Uebelkeit	125 (13,4)	42 (9,0)
Rektalblutung	12 (1,3)	0 (0)
Zahnschmerzen	14 (1,5)	1 (0,2)
Erbrechen	27 (2,9)	20 (4,3)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	
SOC[b, c] **PT[b, c]**	**Enzalutamid + ADT[d]** **N = 930**	**Placebo + ADT[e]** **N = 465**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	510 (54,8)	150 (32,3)
Asthenie	94 (10,1)	32 (6,9)
Brustkorbschmerz	40 (4,3)	12 (2,6)
Ermuedung	348 (37,4)	73 (15,7)
Gangstoerung	11 (1,2)	0 (0)
lokale Schwellung	13 (1,4)	6 (1,3)
Unwohlsein	17 (1,8)	3 (0,6)
Oedem peripher	59 (6,3)	23 (4,9)
Schmerz	10 (1,1)	5 (1,1)
Fieber	23 (2,5)	8 (1,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	337 (36,2)	115 (24,7)
Bronchitis	21 (2,3)	4 (0,9)
Zellulitis	16 (1,7)	3 (0,6)
Gastroenteritis	11 (1,2)	3 (0,6)
Herpes zoster	16 (1,7)	2 (0,4)
Grippe	16 (1,7)	7 (1,5)
Infektion der unteren Atemwege	14 (1,5)	6 (1,3)
Nasopharyngitis	40 (4,3)	11 (2,4)
Pneumonie	37 (4,0)	11 (2,4)
Atemwegsinfektion	16 (1,7)	3 (0,6)
Hautinfektion	12 (1,3)	1 (0,2)
Infektion der oberen Atemwege	37 (4,0)	16 (3,4)
Harnwegsinfektion	70 (7,5)	33 (7,1)
Urosepsis	10 (1,1)	1 (0,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	297 (31,9)	60 (12,9)
Kontusion	16 (1,7)	3 (0,6)
Sturz	164 (17,6)	25 (5,4)
Humerusfraktur	10 (1,1)	1 (0,2)
Risswunde	11 (1,2)	2 (0,4)
Rippenfraktur	64 (6,9)	7 (1,5)
Wirbelsaeulenkompressionsfraktur	32 (3,4)	4 (0,9)
Untersuchungen	175 (18,8)	46 (9,9)
alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	11 (1,2)	1 (0,2)
Kreatinin im Blut erhoeht	11 (1,2)	6 (1,3)
Gewicht erniedrigt	80 (8,6)	11 (2,4)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	
SOC[b, c] **PT[b, c]**	**Enzalutamid + ADT[d]** **N = 930**	**Placebo + ADT[e]** **N = 465**
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	221 (23,8)	57 (12,3)
Appetit vermindert	108 (11,6)	22 (4,7)
Dehydratation	10 (1,1)	3 (0,6)
Diabetes mellitus	12 (1,3)	2 (0,4)
Hyperglykaemie	22 (2,4)	4 (0,9)
Hypokaliaemie	20 (2,2)	5 (1,1)
Hyponatriaemie	16 (1,7)	3 (0,6)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	417 (44,8)	140 (30,1)
Arthralgie	119 (12,8)	36 (7,7)
Arthritis	19 (2,0)	2 (0,4)
Rueckenschmerzen	120 (12,9)	38 (8,2)
Knochenschmerzen	22 (2,4)	7 (1,5)
Flankenschmerz	12 (1,3)	6 (1,3)
Muskelspasmen	23 (2,5)	7 (1,5)
Muskelschwaeche	21 (2,3)	10 (2,2)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	28 (3,0)	5 (1,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	61 (6,6)	15 (3,2)
Myalgie	35 (3,8)	12 (2,6)
Nackenschmerzen	19 (2,0)	8 (1,7)
Osteoarthrose	24 (2,6)	6 (1,3)
Osteoporose	22 (2,4)	2 (0,4)
Schmerz im einer Extremitaet	56 (6,0)	15 (3,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	98 (10,5)	18 (3,9)
Basalzellkarzinom	10 (1,1)	2 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	371 (39,9)	81 (17,4)
Amnesie	16 (1,7)	1 (0,2)
kognitive Stoerung	11 (1,2)	1 (0,2)
Aufmerksamkeitsstoerungen	17 (1,8)	1 (0,2)
Schwindelgefuehl	112 (12,0)	27 (5,8)
Geschmacksstoerung	20 (2,2)	1 (0,2)
Kopfschmerz	103 (11,1)	23 (4,9)
Hypoaesthesie	17 (1,8)	2 (0,4)
Lethargie	14 (1,5)	2 (0,4)
Erinnerungsvermoegen eingeschraenkt	27 (2,9)	4 (0,9)
periphere Neuropathie	11 (1,2)	1 (0,2)
Paraesthesie	14 (1,5)	5 (1,1)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	
SOC[b, c] **PT[b, c]**	**Enzalutamid + ADT[d]** **N = 930**	**Placebo + ADT[e]** **N = 465**
Praesynkope	13 (1,4)	0 (0)
Syndrom der ruhelosen Beine	22 (2,4)	0 (0)
Ischialgie	11 (1,2)	2 (0,4)
Somnolenz	16 (1,7)	4 (0,9)
Synkope	21 (2,3)	4 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	148 (15,9)	26 (5,6)
Angst	28 (3,0)	5 (1,1)
Depression	37 (4,0)	4 (0,9)
Schlaflosigkeit	54 (5,8)	16 (3,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	295 (31,7)	143 (30,8)
Blasenstein	11 (1,2)	2 (0,4)
Dysurie	23 (2,5)	19 (4,1)
Haematurie	97 (10,4)	41 (8,8)
Hydronephrose	13 (1,4)	15 (3,2)
Symptome der unteren Harnwege	10 (1,1)	9 (1,9)
Harndrang	21 (2,3)	10 (2,2)
Nephrolithiasis	11 (1,2)	3 (0,6)
Nykturie	34 (3,7)	15 (3,2)
Pollakisurie	43 (4,6)	25 (5,4)
Nierenversagen akut	14 (1,5)	10 (2,2)
Harninkontinenz	45 (4,8)	11 (2,4)
Harnretention	43 (4,6)	36 (7,7)
Harnwegsobstruktion	6 (1,3)	13 (1,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	73 (7,8)	33 (7,1)
Gynaekomastie	35 (3,8)	10 (2,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	192 (20,6)	51 (11,0)
Husten	40 (4,3)	17 (3,7)
Dyspnoe	48 (5,2)	15 (3,2)
Belastungsdyspnoe	11 (1,2)	3 (0,6)
Epistaxis	24 (2,6)	2 (0,4)
Schmerzen im Oropharynx	13 (1,4)	4 (0,9)
Pleuraerguss	13 (1,4)	2 (0,4)
Husten mit Auswurf	10 (1,1)	0 (0)
Rhinorrhoe	10 (1,1)	0 (0)

Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	
SOC[b, c] **PT[b, c]**	**Enzalutamid + ADT[d]** **N = 930**	**Placebo + ADT[e]** **N = 465**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	47 (10,1)	173 (18,6)
trockene Haut	20 (2,2)	6 (1,3)
Ekzem	10 (1,1)	2 (0,4)
Hyperhidrosis	16 (1,7)	2 (0,4)
Pruritus	31 (3,3)	14 (3,0)
Ausschlag	28 (3,0)	12 (2,6)
Gefaesserkrankungen	309 (33,2)	78 (16,8)
Hitzegefuehl	11 (1,2)	0 (0)
Hitzewallung	132 (14,2)	38 (8,2)
Hypertonie	161 (17,3)	27 (5,8)
Hypotonie	13 (1,4)	4 (0,9)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. inklusive Ereignissen, die als Progression der Grunderkrankung gewertet werden
d. Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase und der unverblindeten Enzalutamid-Extensionsphase
e. Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase

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

Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	
SOC[b, c] **PT[b, c]**	**Enzalutamid + ADT[d]** **N = 930**	**Placebo + ADT[e]** **N = 465**
PROSPER		
Gesamtrate SUEs	372 (40,0)	100 (21,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (1,7)	1 (0,2)
Anaemie	10 (1,1)	1 (0,2)
Herzerkrankungen	72 (7,7)	12 (2,6)
akuter Myokardinfarkt	10 (1,1)	2 (0,4)
Herzinsuffizienz	10 (1,1)	0 (0)
Myokardinfarkt	10 (1,1)	0 (0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	77 (8,3)	17 (3,7)
Pneumonie	20 (2,2)	2 (0,4)
Harnwegsinfektion	11 (1,2)	6 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	57 (6,1)	9 (1,9)
Sturz	12 (1,3)	2 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	76 (8,2)	50 (10,8)
Haematurie	31 (3,3)	15 (3,2)
Harnretention	13 (1,4)	12 (2,6)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. inklusive Ereignissen, die als Progression der Grunderkrankung gewertet werden
d. Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase und der unverblindeten Enzalutamid-Extensionsphase
e. Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase

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

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	
SOC[b, c] **PT[b, c]**	**Enzalutamid + ADT[d]** **N = 930**	**Placebo + ADT[e]** **N = 465**
PROSPER		
Gesamtrate schwere UEs	446 (48,0)	126 (27,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	27 (2,9)	7 (1,5)
Anaemie	17 (1,8)	6 (1,3)
Herzerkrankungen	71 (7,6)	11 (2,4)
akuter Myokardinfarkt	11 (1,2)	2 (0,4)
Herzinsuffizienz	10 (1,1)	1 (0,2)
Myokardinfarkt	11 (1,2)	0 (0)
Augenerkrankungen	11 (1,2)	4 (0,9)
Katarakt	10 (1,1)	3 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	75 (8,1)	10 (2,2)
Asthenie	16 (1,7)	1 (0,2)
Ermuedung	38 (4,1)	3 (0,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	81 (8,7)	14 (3,0)
Pneumonie	20 (2,2)	3 (0,6)
Harnwegsinfektion	10 (1,1)	3 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	60 (6,5)	12 (2,6)
Sturz	22 (2,4)	4 (0,9)
Erkrankungen des Nervensystems	61 (6,6)	8 (1,7)
Synkope	14 (1,5)	2 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	81 (8,7)	46 (9,9)
Haematurie	29 (3,1)	17 (3,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (2,9)	9 (1,9)
Gefaesserkrankungen	70 (7,5)	14 (3,0)
Hypertonie	54 (5,8)	10 (2,2)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 16.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
c. inklusive Ereignissen, die als Progression der Grunderkrankung gewertet werden
d. Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase und der unverblindeten Extensionsphase
e. Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase

ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	
SOC[b, c] **PT[b, c]**	**Enzalutamid + ADT[d]** **N = 930**	**Placebo + ADT[e]** **N = 465**
PROSPER		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	158 (17,0)	41 (8,8)
Allgemeine Beschwerden und Erkrankungen am Verabreichungsort	40 (4,3)	9 (1,9)
Fatigue	24 (2,6)	3 (0,6)
Asthenie	7 (0,8)	2 (0,4)
Generelle Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustandes	1 (0,1)	2 (0,4)
Ödem peripher	0 (0)	2 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystem	38 (4,1)	8 (1,7)
Apoplektischer Insult	6 (0,6)	1 (0,2)
Kopfschmerz	3 (0,3)	1 (0,2)
Rückenmarkskompression	3 (0,3)	1 (0,2)
Schwindelgefühl	2 (0,2)	1 (0,2)
Ischämischer Schlaganfall	3 (0,3)	0 (0)
Hirnblutung	2 (0,2)	0 (0)
Hirninfarkt	2 (0,2)	0 (0)
Kognitive Erkrankung	2 (0,2)	0 (0)
Demenz vom Alzheimer-Typ	2 (0,2)	0 (0)
Lethargie	2 (0,2)	0 (0)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	2 (0,2)	0 (0)
Transiente ischämische Attacke	2 (0,2)	0 (0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	31 (3,3)	6 (1,3)
Blasenkrebs	4 (0,4)	0 (0)
Adenokarzinom des Kolon	2 (0,2)	1 (0,2)
Lebermetastasen	2 (0,2)	1 (0,2)
Chronische lymphatische Leukaemie	2 (0,2)	0 (0)
Lymphknotenmetastasen	2 (0,2)	0 (0)
Erkrankung des Gastrointestinaltrakts	13 (1,4)	5 (1,1)
Übelkeit	6 (0,6)	1 (0,2)
Dysphagie	2 (0,2)	1 (0,2)
Abdominalschmerz	0 (0)	2 (0,4)
Herzerkrankungen	11 (1,2)	3 (0,6)
Herzinsuffizienz	5 (0,5)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (1,5)	1 (0,2)
Pneumonie	3 (0,3)	0 (0)
Urosepsis	3 (0,3)	0 (0)

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	**Patienten mit Ereignis[a] n (%)**	
SOC[b, c] **PT[b, c]**	**Enzalutamid + ADT[d]** **N = 930**	**Placebo + ADT[e]** **N = 465**
Lungeninfektion	2 (0,2)	0 (0)
Sepsis	2 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	6 (0,6)	9 (1,9)
Harnretention	2 (0,2)	2 (0,4)
Hämaturiae	2 (0,2)	1 (0,2)
Hydronephrosie	0 (0)	2 (0,4)
Obstruktive Uropathie	0 (0)	2 (0,4)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (1,1)	4 (0,9)
Knochenschmerzen	3 (0,3)	0 (0)
Muskoskelettale Schmerzen	2 (0,2)	1 (0,2)
Rückenschmerzen	2 (0,2)	0 (0)
Muskelschwäche	0 (0)	2 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (1,1)	3 (0,6)
Dyspnoe	4 (0,4)	1 (0,2)
Untersuchungen	7 (0,8)	0 (0)
Gewichtsabnahme	5 (0,5)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (0,6)	1 (0,2)
Appetitabnahme	3 (0,3)	1 (0,2)
Hyponatriämie	2 (0,2)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (0,5)	0 (0)
Sturz	2 (0,2)	0 (0)
Subdurales Hämatom	2 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (0,4)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (0,3)	1 (0,2)
Depression	3 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	2 (0,2)	0 (0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
b. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
c. inklusive Ereignissen, die als Progression der Grunderkrankung gewertet werden
d. Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase und der unverblindeten Enzalutamid-Extensionsphase
e. Betrachtung der doppelblinden Behandlungsphase

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

Anhang B – Kaplan Meier Kurven

B.1 – Mortalität

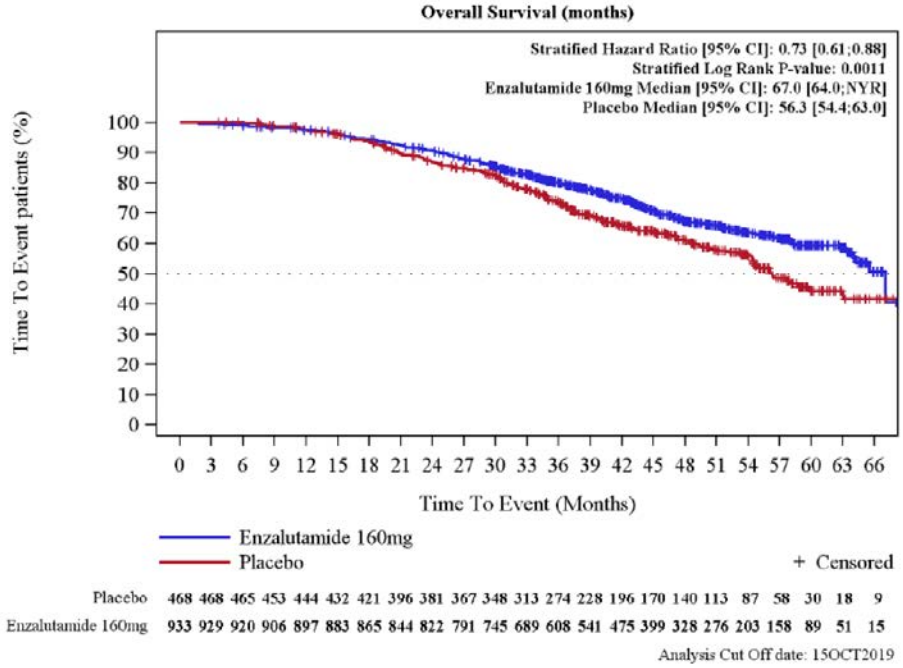

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019)

B.2 – Morbidität

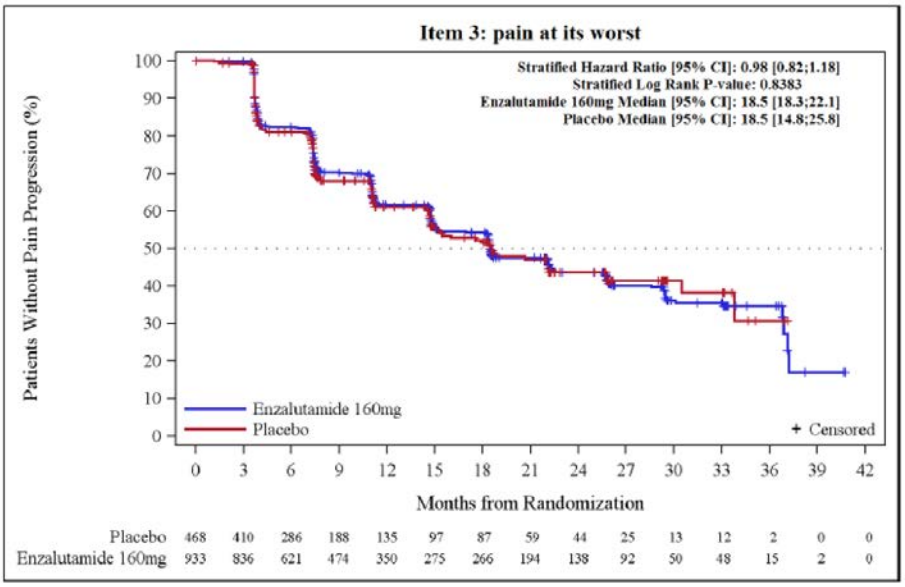

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (1. Datenschnitt: 28.06.2017) [4]

B.3 – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

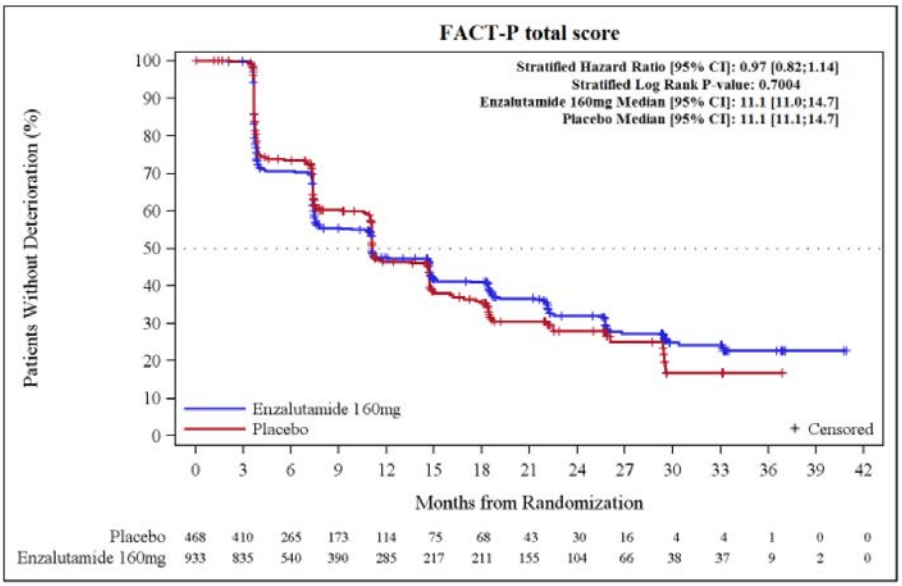

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P Gesamtscore; Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (1. Datenschnitt: 28.06.2017) [4]

B.4 – Nebenwirkungen

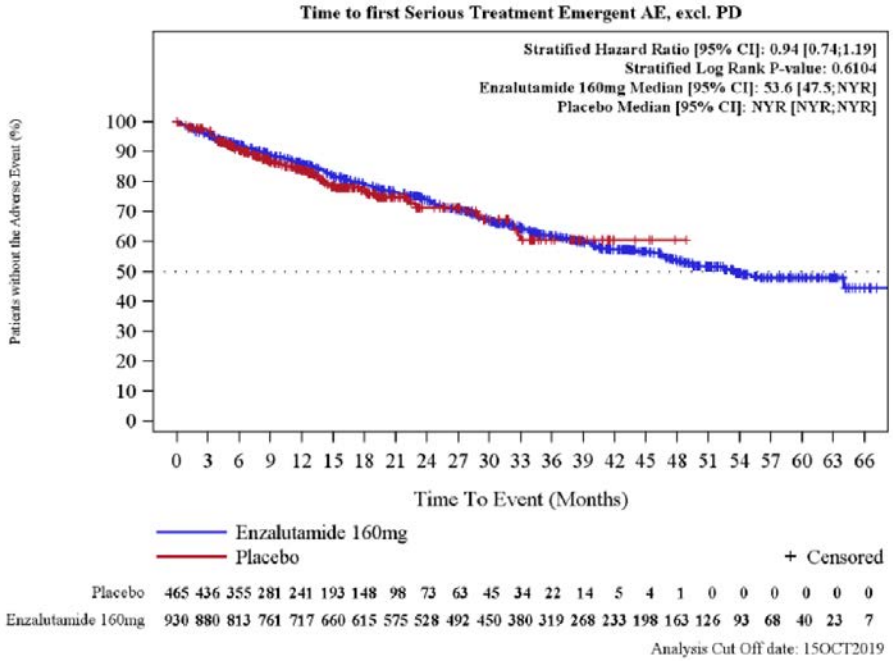

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate SUEs der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019)

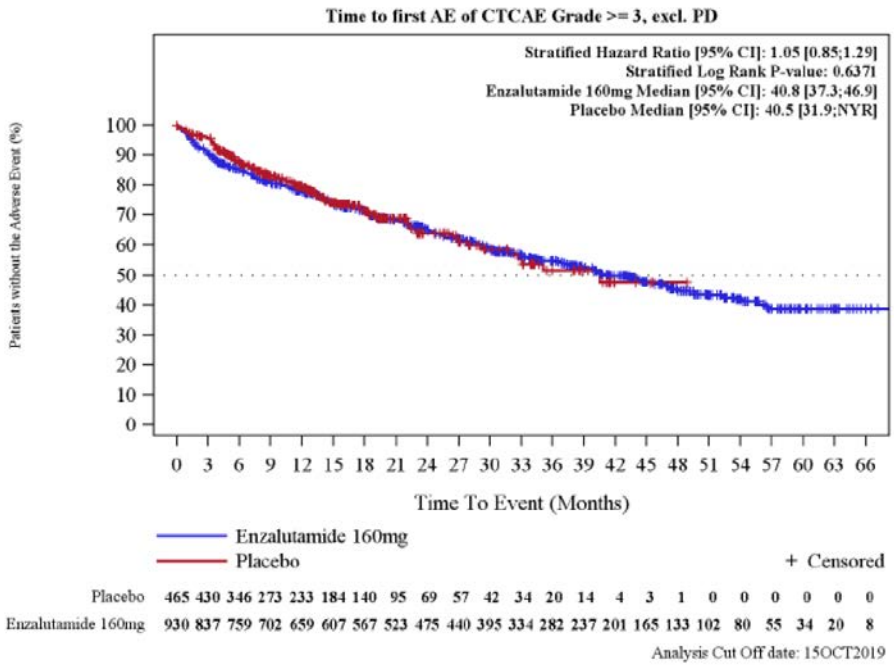

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019)

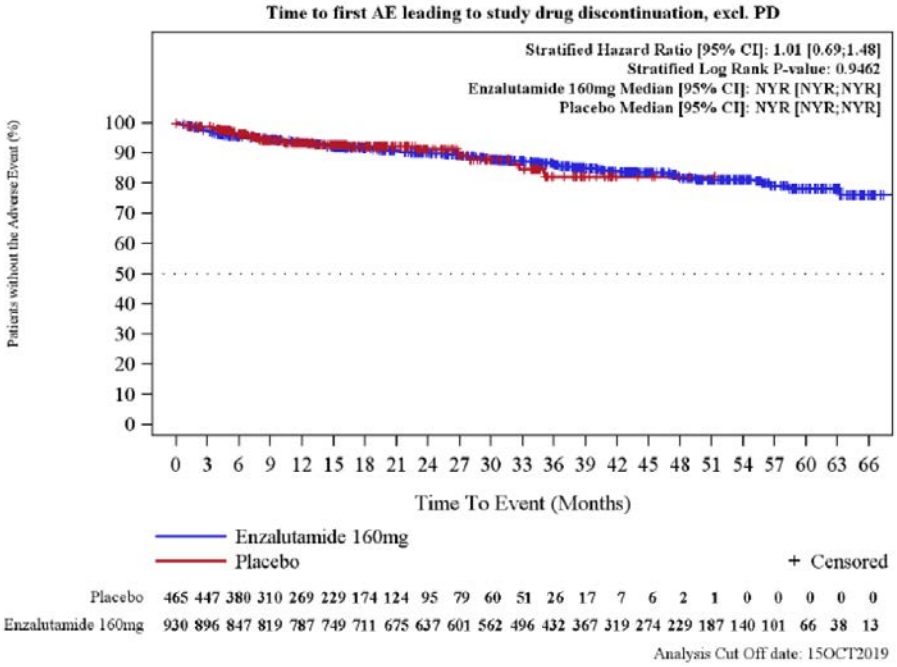

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate Abbruch wegen UEs der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019)

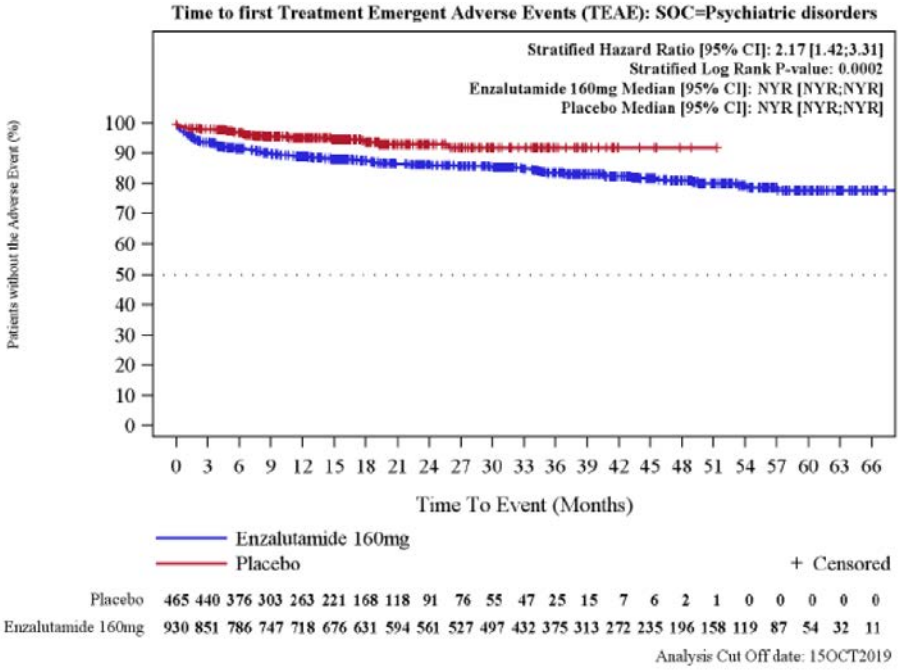

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019)

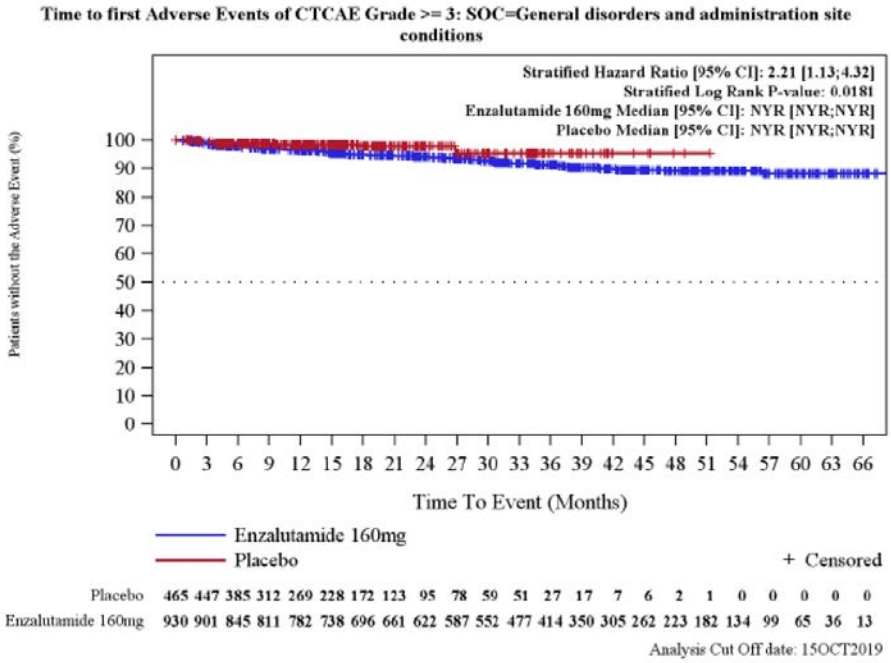

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019)

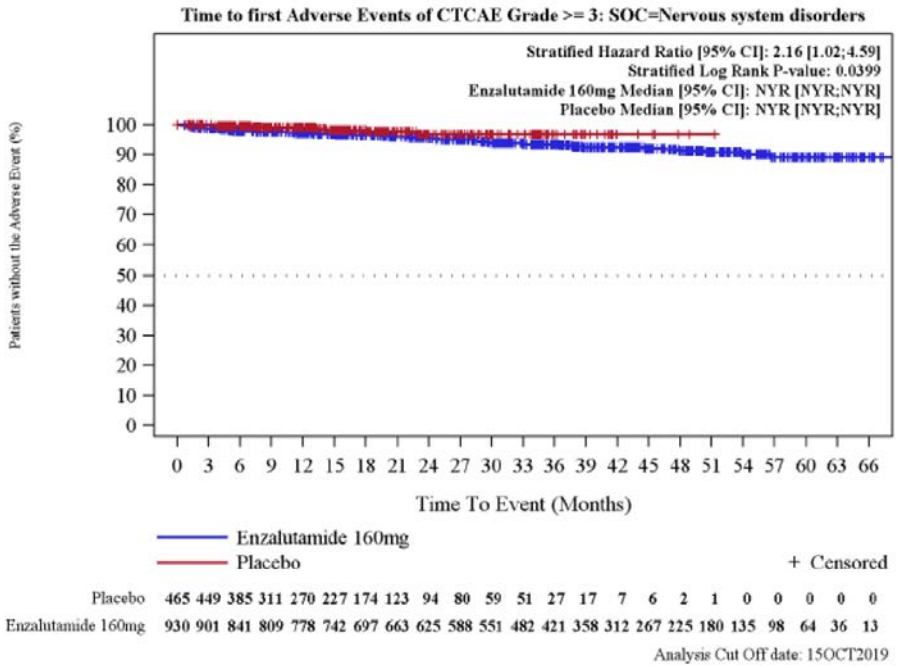

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019)

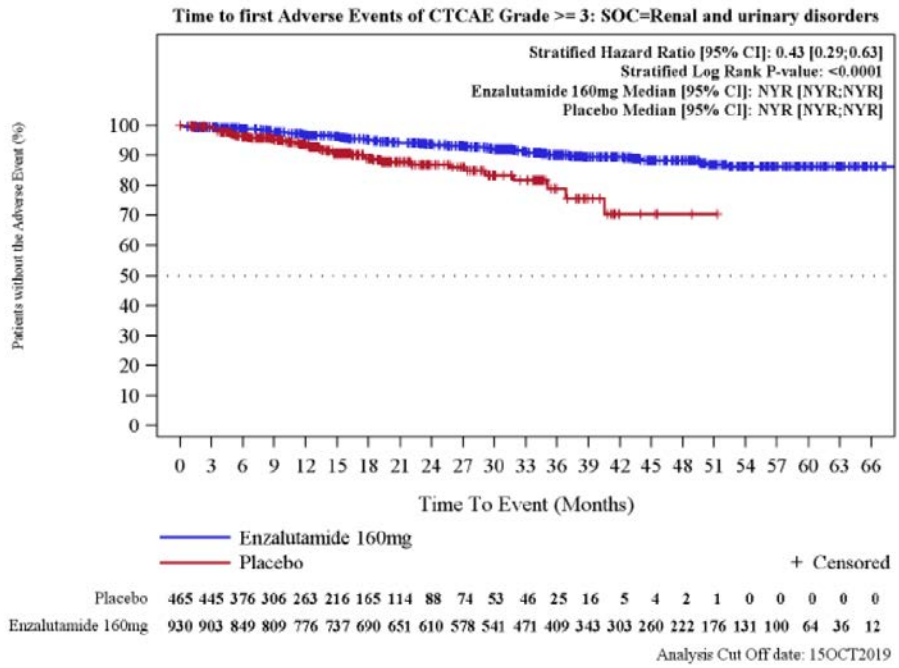

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019)

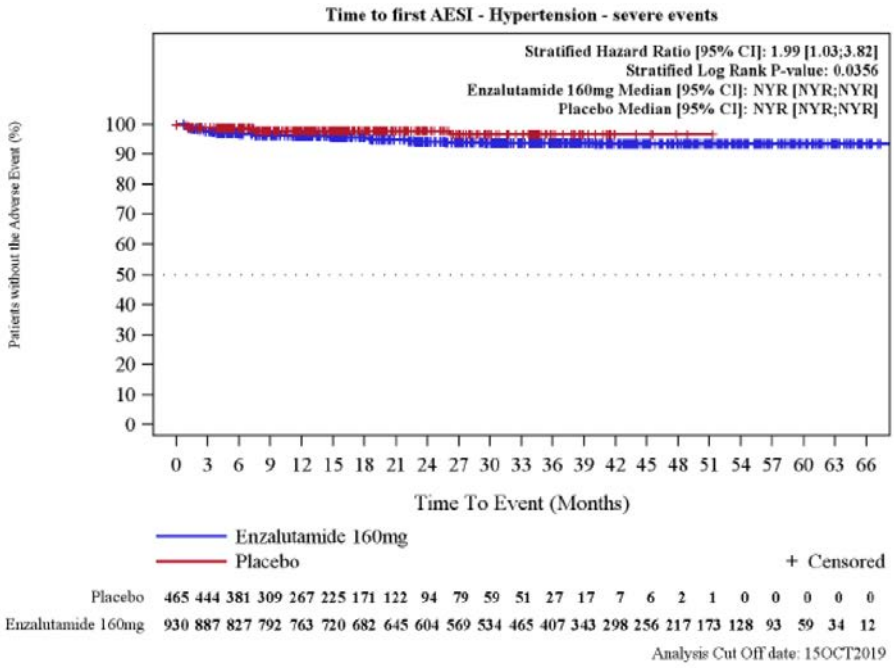

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (SMQ, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) der Studie PROSPER – RCT, direkter Vergleich Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (3. Datenschnitt: 15.10.2019)

Anhang C – Ergänzende Darstellung von Folgetherapien zur Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC

Tabelle 26 zeigt, welche Folgetherapien Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 26: Angaben zu Folgetherapien (bezogen auf Wirkstoffe, die ≥ 5 % der Patienten des jeweiligen Behandlungsarms erhalten haben) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie PROSPER)

Studie **Wirkstoffklasse** **Wirkstoff**	**Patienten mit Folgetherapie n (%)**	
	Intervention **N = 930**	**Vergleich** **N = 465**
PROSPER[a, b]		
Gesamt	318 (34,2)	308 (66,2)
Antineoplastisches Arzneimittel	207 (22,3)	152 (32,7)
Docetaxel	188 (20,2)	143 (30,8)
Cabazitaxel	46 (4,9)	49 (10,5)
Kortikosteroide (systemische Gabe)	79 (8,5)	81 (17,4)
Prednison	48 (5,2)	50 (10,8)
Prednisolon	15 (1,6)	25 (5,4)
Medikamente für Knochenerkrankungen	41 (4,4)	57 (12,3)
Denosumab[c]	28 (3,0)	29 (6,2)
Zoledronsäure	15 (1,6)	28 (6,0)
Endokrine Therapie	202 (21,7)	271 (58,3)
Abirateron	152 (16,3)	178 (38,3)
Anti-Androgene	45 (4,8)	108 (23,2)
Bicalutamid	30 (3,2)	44 (9,5)

a. In Modul 4 A des Dossiers finden sich diskrepante Angaben dazu, ob es sich bei den genannten Therapien um Begleitmedikationen oder Folgetherapien handelt. Aufgrund expliziter Angaben im Fließtext zur Tabelle 4-32 (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1) wird für die vorliegende Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass es sich um jegliche Folgetherapien handelt.
b. Der Wechsel von einem GnRH-Analoga auf ein neues GnRH-Analogon wurde zum 3. Datenschnitt nicht als neue Folgetherapie gewertet.
c. Denosumab zur Osteoporose-Behandlung wurde zum 3. Datenschnitt nicht als neue Folgetherapie gewertet.

ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Externe Sachverständige

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

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung'". Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

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

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

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

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

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

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

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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