Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid (Xtandi™)

Astellas Pharma GmbH

Modul 4 A

Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 19.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **15**
Abkürzungsverzeichnis ... **26**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **30**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 31
4.2 Methodik ... 48
4.2.1 Fragestellung ... 48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 50
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 54
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 54
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 54
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 56
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 58
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 59
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 62
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 62
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 63
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 81
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 82
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 88
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 90
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 90
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 90
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 92
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 96
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 98
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 100
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 130
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 131
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 132
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT ... 132
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT ... 138
4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ... 214
4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT ... 241
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 351

4.3.1.3.2.1 *A priori* definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 353
4.3.1.3.2.2 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT ... 377
4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen aus RCT ... 426
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 433
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 454
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 454
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 454
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 455
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 455
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 456
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 459
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 459
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 459
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 460
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 461
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 461
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 462
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 462
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 462
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 463
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 463
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 463
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 464
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 464
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 465
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 465
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 467
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 515
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 516
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 516
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 516
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 516
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 517
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 522
4.7 Referenzliste ... 527
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 543
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 549
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 552

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 555
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 647
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 669

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien. 33

Tabelle 4-2: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von *Time-to-Event* Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten 36

Tabelle 4-3: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von dichotomen Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten 38

Tabelle 4-4: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von *Time-to-Event* Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten 39

Tabelle 4-5: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Basis der *Hazard Ratio* zur Verträglichkeit für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von *Time-to-Event* Analysen; *Safety*-Population: Enzalutamid N = 930 Patienten; Vergleichsgruppe N = 465 Patienten; dargestellt sind die signifikanten Ergebnisse auf Ebene der *Preferred Terms* bzw. *System Organ Class*, falls keine erklärenden *Preferred Terms* identifiziert wurden. 40

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0,05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER 43

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien. 50

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-14: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie erhielten (*Safety*-Population) 106

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 108

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen nach medizinischer Vorgeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 109

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 110

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ nach medizinischer Vorgeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 111

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 112

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ nach medizinischer Vorgeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 114

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Subgruppe „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 116

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppe „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ nach medizinischer Vorgeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 117

Tabelle 4-23: Beobachtungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der *Safety*-Population für die *Efficacy Reporting Period* zum 1. Datenschnitt vom 28.06.2017 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten) 118

Tabelle 4-24: Beobachtungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der *Safety*-Population für die *Safety Reporting Period* – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten) 119

Tabelle 4-25: Länder und Studienzentren der Studie PROSPER 121

Tabelle 4-26: Arten der vorherigen operativen Eingriffe zum Prostatakarzinom 123

Tabelle 4-27: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe 125

Tabelle 4-28: Anzahl an Therapieabbrecher je Behandlungsarm für die Studienpopulation sowie nach Subgruppen 126

Tabelle 4-29: Ausmaß der Exposition (*Safety*-Population) 128

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ 133

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 135

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ... 138

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 140

Tabelle 4-38: Status des Metastasen-freien Überlebens in der Nachbeobachtung 141

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur PSA-Progression“ 147

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 149

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „PSA-Ansprechen“ 151

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome-Analyse) 153

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ 155

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 156

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 157

Tabelle 4-48: Auflistung der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation, welche mehr als 1 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm erhalten haben 161

Tabelle 4-49: Auflistung der antineoplastischen Therapien, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Arms während der Behandlung erhielten..... 162

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 164

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 165

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 166

Tabelle 4-53: Auflistung der ersten nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapie nach Abbruch der Studienmedikation..... 169

Tabelle 4-54: Auflistung jeglicher nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapie nach Abbruch der Studienmedikation..... 170

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Schmerzprogression“..... 172

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 173

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 174

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz“ 177

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten zum stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) (BPI-SF Frage 3), Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9) sowie der mittleren Schmerzintensität (*Mean pain intensity score*) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite 180

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 182

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue“ 186

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 186

Tabelle 4-64: Rücklaufquoten zum körperlichen Wohlbefinden (GP1 – *I have a lack of energy*) bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite 189

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse) 190

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“ 192

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 193

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten zur EQ-5D VAS bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite 195

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 196

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ 200

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden, Darmfunktion und Nebenwirkungen der Hormontherapie bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite 203

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite 205

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 206

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ 214

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 215

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten zum FACT-P – Gesamtpunktzahl, Körperliches Wohlbefinden, Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie, Seelisches Wohlbefinden, Funktionelles Wohlbefinden und Prostatakarzinom-Subskala bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite ... 217

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G und FACT-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 219

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ ... 231

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 232

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite ... 234

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite ... 236

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 237

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ ... 241

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 242

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 244

Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ ... 248

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 249

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 250

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 252

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 254

Tabelle 4-92: Einzeldarstellung der aufgetretenen *Preferred Terms* des unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen 256

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 257

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 259

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 261

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 263

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ 265

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 268

Tabelle 4-100: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind .. 269

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 270

Tabelle 4-102: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind 271

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 272

Tabelle 4-104: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind 273

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 274

Tabelle 4-106: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Erkrankungen des Nervensystems, die bei mehr als 5 % (Gesamt) bzw. bei mehr als 1 % (CTCAE Grad ≥ 3) der Patienten aufgetreten sind 277

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 278

Tabelle 4-108: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Erkrankung der Niere und Harnwege, die bei mehr als 5 % (Gesamt), bei mehr als 1 % (CTCAE Grad ≥ 3), bei mehr als 0,5 % (SUE) der Patienten aufgetreten sind 284

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankung (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 285

Tabelle 4-110: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind .. 286

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 287

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 291

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 294

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gewichtsabnahme (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 296

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Appetitabnahme (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 298

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Schwindelgefühl (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 300

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Kopfschmerz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 302

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hämaturie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 304

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 307

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hitzewallung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 311

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hypertonie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 313

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Rückenschmerzen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 315

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Akutes Nierenversagen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 317

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Lungenembolie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 320

Tabelle 4-125: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe..... 323

Tabelle 4-126: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ 325

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 326

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 327

Tabelle 4-129: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 330

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 331

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 333

Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 336

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 336

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)..... 338

Tabelle 4-135: Operationalisierung des Endpunkts „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ 341

Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 342

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 343

Tabelle 4-138: Ergänzende Angaben zu den aufgetretenen Todesfällen in der Studie PROSPER zum ersten Datenschnitt 348

Tabelle 4-139: Ergänzende Angaben zu den aufgetretenen Todesfällen in der Studie PROSPER zum zweiten Datenschnitt 348

Tabelle 4-140: Vergleich der aufgetretenen Todesfälle in den Studien AFFIRM, PREVAIL und PROSPER [Astellas Pharma GmbH 2013, Astellas Pharma GmbH 2014, Beer 2014, Medivation Inc. 2012, Medivation Inc. 2014, Scher 2012] 349

Tabelle 4-141: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die *a priori* definierten Subgruppenanalysen (*Time-to-Event*-Analyse) 353

Tabelle 4-142: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen zu den Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten 377

Tabelle 4-143: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen zu den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität 380

Tabelle 4-144: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen zu den Sicherheitsendpunkten 382

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 386

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome-Analyse) 390

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 393

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 397

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) .. 401

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 405

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥8)“ für den Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) 408

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥8)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 411

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 414

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 417

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 420

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥8)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse) ... 423

Tabelle 4-157: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0{,}05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER ... 431

Tabelle 4-158: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER ... 443

Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 455

Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 456

Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 456

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 457

Tabelle 4-163: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 457

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 460

Tabelle 4-165: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 461

Tabelle 4-166: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 461

Tabelle 4-167: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen 463

Tabelle 4-168: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe..... 478

Tabelle 4-169: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER..... 486

Tabelle 4-170: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 515

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROSPER..... 647

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROSPER..... 670

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d] ... 80

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93

Abbildung 3: Schema der Studie PROSPER [Medivation Inc. 2017a] ... 124

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben – erster Datenschnitt (165 Todesfälle)“ ... 136

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ ... 142

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ – Einzelkomponente – Nachweis der Metastasierung mittels radiographischer Beurteilung ... 143

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ – Einzelkomponente – Todesfälle ... 144

Abbildung 8: Forest-Plot für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ für die Primäranalyse sowie die Sensitivitätsanalysen ... 146

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ ... 150

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ ... 159

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich der aufgetretenen Todesfälle“ ... 160

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ ... 167

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben (einschließlich der aufgetretenen Todesfälle)“ ... 168

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)“ ... 175

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur anhaltenden Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)“ ... 176

Abbildung 16: Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population am Beispiel des *Mean pain severity score* ... 181

Abbildung 17: Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite über den Studienzeitraum am Beispiel des *Mean pain severity score* ... 181

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm“ ... 197

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 mm“ 198

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 mm“ 198

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 mm“ 199

Abbildung 22: Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population am Beispiel des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden 204

Abbildung 23: Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite über den Studienzeitraum am Beispiel des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden 204

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 9 Punkte)“ 209

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte)“ 209

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 4 Punkte)“ 210

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 4 Punkte)“ 210

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 6 Punkte)“ 211

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)“ 211

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 15 Punkte)“ 212

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 15 Punkte)“ 212

Abbildung 32: Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population am Beispiel der FACT-P – Gesamtpunktzahl 218

Abbildung 33: Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite über den Studienzeitraum am Beispiel der FACT-P – Gesamtpunktzahl 218

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 Punkte)“ 223

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 Punkte)“ 223

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ 224

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ 224

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 225

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 225

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 226

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 226

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 227

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 227

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 228

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 228

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 229

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 229

Abbildung 48: Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population am Beispiel des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität 235

Abbildung 49: Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite über den Studienzeitraum am Beispiel des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität 235

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ 238

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“ 239

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)“ 239

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 12 Punkte)“ 240

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 245

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ 246

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“ 251

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“ 253

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ 255

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“ 258

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“ 260

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ 262

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“ 264

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ 269

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ 271

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ 273

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ 275

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ 276

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ 280

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ 281

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ 282

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ 283

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankung (SOC)“ 286

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT)“ 288

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT)“ 289

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT)“ 290

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ 292

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ 293

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ 295

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gewichtsabnahme (PT)“ 297

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Appetitabnahme (PT)“ 299

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Schwindelgefühl (PT)“ 301

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Kopfschmerz (PT)“ 303

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hämaturie (PT)“ 305

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hämaturie (PT)“ 306

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT)“ 308

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT)“ 309

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT)“ 310

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hitzewallung (PT)“ 312

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hypertonie (PT)“ 314

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Rückenschmerzen (PT)“ 316

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Akutes Nierenversagen (PT)“ 318

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Akutes Nierenversagen (PT)“ 319

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Lungenembolie (PT)“ 321

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ 328

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 – Progressionsbereinigt“ 329

Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 334

Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“ 335

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 339

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Progressionsbereinigt“ 340

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ 346

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind – Progressionsbereinigt“ 347

Abbildung 102: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 354

Abbildung 103: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA-Verdopplungszeit ≥ 6 Monate) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 354

Abbildung 104: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Gebrauch von auf Knochen zielgerichtete Wirkstoffe zu Studienbeginn: ja) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 355

Abbildung 105: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Gebrauch von auf Knochen zielgerichtete Wirkstoffe zu Studienbeginn: nein) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 355

Abbildung 106: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter bei Studienbeginn: ≤ Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 356

Abbildung 107: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter bei Studienbeginn: > Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 356

Abbildung 108: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*ECOG-Performance-Status*: 0) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 357

Abbildung 109: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*ECOG-Performance-Status*: 1) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 357

Abbildung 110: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region: Nordamerika) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 358

Abbildung 111: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region: Europäische Union) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 358

Abbildung 112: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region: Rest der Welt) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 359

Abbildung 113: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Gleason Score*: ≤ 7) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 360

Abbildung 114: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Gleason Score*: ≥ 8) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 360

Abbildung 115: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA-Wert bei Studienbeginn: ≤ Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 361

Abbildung 116: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA-Wert bei Studienbeginn: > Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 361

Abbildung 117: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (LDH-Wert zu Studienbeginn: ≤ Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 362

Abbildung 118: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (LDH-Wert zu Studienbeginn: > Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 362

Abbildung 119: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn: ≤ Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 363

Abbildung 120: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn: > Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 363

Abbildung 121: *Forest-Plot* der im klinischen Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ 364

Abbildung 122: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum [≤ 60 Tage, ≤ 180 Tage, ≤ 365 Tage, > 365 Tage]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 365

Abbildung 123: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 366

Abbildung 124: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 366

Abbildung 125: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Body Mass Index* (BMI) zu Studienbeginn [≤ Median vs. > Median]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 367

Abbildung 126: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 367

Abbildung 127: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung [ja vs. nein]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 368

Abbildung 128: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum [≤ 60 Tage, ≤ 180 Tage, ≤ 365 Tage, > 365 Tage]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ 369

Abbildung 129: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ 370

Abbildung 130: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ 370

Abbildung 131: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Body Mass Index* (BMI) zu Studienbeginn [≤ Median vs. > Median]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ 371

Abbildung 132: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region [Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ 371

Abbildung 133: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung [ja vs. nein]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ 372

Abbildung 134: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum [≤ 60 Tage, ≤ 180 Tage, ≤ 365 Tage, > 365 Tage]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 373

Abbildung 135: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 374

Abbildung 136: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 374

Abbildung 137: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Body Mass Index* (BMI) zu Studienbeginn [≤ Median vs. > Median]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 375

Abbildung 138: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 375

Abbildung 139: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung [ja vs. nein]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 376

Abbildung 140: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ 387

Abbildung 141: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ 388

Abbildung 142: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ 389

Abbildung 143: *Forest-Plot* für den Endpunkt „PSA-Progression – Abnahme ≥ 50 %“ (Relatives Risiko) 391

Abbildung 144: *Forest-Plot* für den Endpunkt „PSA-Progression – Abnahme ≥ 50 %“ (*Odds Ratio*) 391

Abbildung 145: *Forest-Plot* für den Endpunkt „PSA-Progression – Abnahme ≥ 50 %“ (Absolute Risikoreduktion) 392

Abbildung 146: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ 394

Abbildung 147: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ 395

Abbildung 148: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ 396

Abbildung 149: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ 398

Abbildung 150: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ 399

Abbildung 151: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ 400

Abbildung 152: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 402

Abbildung 153: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 403

Abbildung 154: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 404

Abbildung 155: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm“ 406

Abbildung 156: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm“ 407

Abbildung 157: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)“ 409

Abbildung 158: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)“ 410

Abbildung 159: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 412

Abbildung 160: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“ 413

Abbildung 161: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)“ 415

Abbildung 162: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)“ 416

Abbildung 163: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ 418

Abbildung 164: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ 419

Abbildung 165: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ 421

Abbildung 166: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ 422

Abbildung 167: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ 424

Abbildung 168: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ 425

Abbildung 169: Beziehung zwischen der Verschlechterung der Lebensqualität (FACT-P) und dem PSA-Ansprechen (definiert als ≥ 50 % Reduktion des PSA-Wertes von Baseline) [Attard 2018a] 476

Abbildung 170: Beziehung zwischen der longitudinalen Veränderung der Lebensqualität und dem Metastasen-freien Überleben [Attard 2018a] 477

Abbildung 171: 8-Jahres-Gesamtüberleben bzw. -krankheitsbezogenes Überleben versus 5-Jahres-Surrogat [Xie 2017] 519

Abbildung 172: Behandlungseffekte (Hazard Ratio) auf das Gesamtüberleben oder krankheitsbezogene Überleben versus Behandlungseffekte auf die Surrogate [Xie 2017] ... 520

Abbildung 173: Meta-Analysen unter Berücksichtigung der Studienergebnisse zu PROSPER und SPARTAN (A) Metastasen-freies Überleben (MFS) (B) Gesamtüberleben (OS); entnommen aus [Bhindi 2018] 521

Abbildung 174: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für die PROSPER-Studie 668

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALT	Alanin Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BICR	Verblindeter, unabhängiger zentraler radiologischer Review (*blinded independent central radiology review*)
BMI	*Body Mass Index*
BPI-SF	*Brief Pain Inventory – Short Form*
BTA	Knochenzielgerichtete Substanzen *(Bone targeting agent)*
CMC	*Clinically Meaningful Changes*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CRF	*Case Report Form*
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie
CTCAE	*Common Terminology Criteria for Adverse Events*
CYP	Cytochrom
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
E	Einschlusskriterium
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EG	Europäische Gemeinschaft
EORTC	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*
EORTC QLQ-C30	*EORTC Quality of Life Questionnaire* (Kernfragebogen zur Lebensqualität mit 30 *Items*)
EORTC QLQ-PR25	*EORTC Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*)
EQ-5D	*European Quality of Life Five-Domain Scale*
EQ-5D VAS	*European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale*
EQ-5D-5L	*European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale*

Abkürzung	**Bedeutung**
EU-CTR	*European Union Clinical Trials Register*
FACT-G	*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*
FACT-P	*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*
FDA	*U.S. Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	*Hazard Ratio*
ICE	intermediärer klinischer Endpunkt
ICECaP	*Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate*
ICTRP	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*
INN	Internationaler Freiname (*International Nonproprietary Name*)
INR	*International Normalized Ratio*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention to Treat*
IXRS	*Interactive voice/web recognition system*
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LS-MD	*Least Square Mean Differences*
LS-*Mean*	*Least Square Mean*
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
Max.	Maximum
MCID	*Minimal Clinically Important Difference*
MDV3100	Bezeichnung für Enzalutamid vor der Vergabe dieses Freinamens (INN) für den Wirkstoff
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
MFS	Metastasen-freies Überleben
Min.	Minimum
MMRM	*Mixed Model for Repeated Measurement*
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	*Mixed Treatment Comparison*
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht

Abkürzung	**Bedeutung**
n/N	Anzahl
NCI-CTCAE	*National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events*
Nos	*National Osteoporosis Society*
NYHA	*New York Heart Association*
ODAC	*Oncologic Drug Advisory Committee*
OR	*Odds Ratio*
OS	*Overall Survival*
PCWG2	*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
PRO	*Patient Reported Outcomes*
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSA-DT	PSA-*Doubling Time*
PSMA-PET	Prostata-spezifischen Membran Antigen-Positronen-Emmissions-Tomographie
PT	*Preferred Term*
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (*Randomized Controlled Trial*)
RECIST	*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung *(standard deviation)*
SE	Standardfehler (*standard error)*
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	*Standardized Mean Difference*
SMQ	*Standardised MedDRA Query*
SOC	*System Organ Class*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	*Tumor/Nodes/Metastases*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	**Bedeutung**
UEBI	Unerwünschtes Ereignis besonderen Interesses
ULN	*Upper limit of Normal*
USA	*United States of America*
VAS	*Visual Analogue Scale*
vs.	*Versus*
WHO	*World Health Organization*

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Enzalutamid ist ein Arzneimittel zur medikamentösen Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.

Enzalutamid (Xtandi) erhielt seine Erstzulassung am 21.06.2013 zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Am 28.11.2014 wurde die Zulassung von Enzalutamid um das Anwendungsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist“, erweitert. Die bereits abgeschlossenen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Vorgangsnummer: 2013-09-01-D-073 und 2015-01-01-D-146) stellen keinen Gegenstand des vorliegenden Dossiers dar.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation alleine als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bei der Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Astellas folgt damit der Festlegung der ZVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vom 10.08.2017.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien und Publikationen zur Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid wurde eine umfassende systematische Suche in Studienregistern (*clinicaltrials*.gov, *EU Clinical Trials Register*, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*), sowie in bibliografischen Datenbanken (*MEDLINE*®, *Embase*® inkl. *Embase*® *Alert* und *Cochrane*) durchgeführt. Zudem wurden alle von Astellas bzw. des Sponsors Medivation Inc. (Tochtergesellschaft der Pfizer Inc.) durchgeführten Studien sowie Studien mit finanzieller Beteiligung hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Die Selektion der relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Im Rahmen dieser Suche wurde eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid bei Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom, identifiziert (PROSPER). Alle Patienten mussten ihre Androgendeprivationstherapie während der Studie mittels Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga beibehalten, es sei denn, die Patienten wiesen eine bilaterale Orchiektomie in der Vorgeschichte auf. Folglich war die zweckmäßige Vergleichstherapie des abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation in der placebokontrollierten Studie PROSPER adäquat umgesetzt.

Zusätzlich zu den im vollständigen Studienbericht präsentierten Analysen wurden weitere Analysen durchgeführt, um den Anforderungen der Verfahrensordnung des G-BA zu entsprechen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl relevanter Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien.

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation[a]
E4	Vergleichstherapie	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation[a]
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium a: eine konventionelle Androgendeprivationstherapie ist definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga oder -Antagonisten.		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid liegt eine vergleichende randomisierte Studie (PROSPER) vor. Randomisiert wurden 1.401 Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung. Berechnungen wurden auf Grundlage der ITT-Population bzw. *Safety*-Population erhoben. Wobei zwei verschiedene Beobachtungszeiträume relevant waren: A) *Efficacy-Reporting-Period* mit 933 Patienten in dem Enzalutamid-Arm bzw. 468 Patienten im Placebo-Arm sowie B) *Safety-Reporting-Period* mit 930 Patienten im Enzalutamid-Arm und 465 Patienten im Placebo-Arm.

Neben dem primären Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ (MFS), wurden die als patientenrelevant erachteten Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Zeit bis zur PSA-Progression“, „PSA-Ansprechen“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „Zeit bis zu einer neuen antineoplastischen Therapie“, „Schmerz“, „Fatigue“, „EQ-5D VAS“, „Symptomatik“, „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Sicherheit“ erfasst.

Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden aufgrund der deutlichen Differenzen in der Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit einer *Time-to-Event* Analyse ausgewertet. So kommt es durch den wesentlich früheren Eintritt der Krankheitsprogression bzw. dem früheren Wechsel auf eine Folgetherapie in der Vergleichsgruppe zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie PROSPER zu deutlichen Unterschieden in der Behandlungsdauer (Faktor 1,6; 18,4 Monate [Enzalutamid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) sowie im Beobachtungszeitraum der *Safety-Reporting-Period* (Faktor 1,7; 18,0 Monate [Enzalutamid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Die Darstellung der Endpunkte erfolgt mittels *Hazard Ratio* (HR) und Kaplan-Meier-Kurven. Bei den dichotomen Endpunkten zum PSA-Ansprechen wird das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) sowie die absolute Risikoreduktion (ARR) dargestellt.

Für kontinuierliche Variablen (z. B. Schmerz, Fatigue) wurden *Least Square Mean Differences* (LS-MD) mittels eines *Mixed Model for Repeated Measurement* (MMRM) berechnet. Die Beurteilung der klinischen Relevanz erfolgte auf Basis des Hedges´ g unter Zuhilfenahme der Irrelevanzschwelle von ± 0,2.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf der Ebene der Zulassungspopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die Subgruppen „Alter“, „Region“ und „*Gleason Score*“. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Im Fall eines Beleges ($p \leq 0,05$) für eine Effektmodifikation sowie eines statistisch signifikanten Effektes innerhalb einer Subgruppenausprägung, erfolgte eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen in diesem Modul 4A.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte wurde anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung beurteilt. Dazu

wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet. Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung durch die Reviewer wurden mittels Diskussion aufgelöst und von einem dritten Reviewer unabhängig bewertet.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte gemäß dem aktuellen Methodenpapier 5.0 des IQWiG. Wie dort beschrieben, wurden für die verschiedenen Zielgrößenkategorien in Abhängigkeit vom Schweregrad des Ereignisses/der Nebenwirkung verschiedene Schwellenwerte zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzen wurde für die PRO-Endpunkte (Schmerz, Symptomatik, EQ-5D VAS, gesundheitsbezogene Lebensqualität) die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung herangezogen, da diese als die adäquatere Auswertung als die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung seitens Astellas angesehen wird, da für jede Verschlechterung eine Bestätigung erforderlich ist. Die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wurde dabei operationalisiert als eine Verschlechterung, die in der darauffolgenden Visite bestätigt wurde.

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Enzalutamid eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie (PROSPER) vorliegt, ist die Durchführung eines indirekten Vergleiches bzw. einer Meta-Analyse nicht erforderlich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die PROSPER-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multinationale, multizentrische, doppel-verblindete Phase-III-Studie. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Die Patienten in beiden Studienarmen behielten neben der Therapie mittels Enzalutamid bzw. Placebo die bestehende konventionelle Androgendeprivation bei, sofern bei den Patienten in der Vergangenheit keine operative Kastration (bilaterale Orchiektomie) vorgenommen wurde. Das Zuteilungsverhältnis auf die Enzalutamid- bzw. Vergleichsgruppe erfolgte im Verhältnis 2:1 (933 Patienten in der Enzalutamid-Gruppe vs. 468 Patienten in der Vergleichsgruppe; ITT-Population). Die Studie wurde in 32 Ländern an insgesamt 254 Studienzentren durchgeführt.

Für die Analyse des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ war im statistischen Analyseplan eine Anzahl von 440 Ereignissen festgelegt worden. Mit Auswertung des primären Endpunktes wurden auch die sekundären Wirksamkeitsparameter ausgewertet, einschließlich der Interimsanalyse zum Gesamtüberleben basierend auf 165 Todesfällen. Eine zweite Interimsanalyse zum Gesamtüberleben wurde nach Eintreten von 288 Todesfällen am 31.5.2018 durchgeführt. Darüber hinaus sind noch eine weitere Interimsanalyse (nach 440 Todesfällen) sowie die finale Analyse zum Gesamtüberleben nach ungefähr 596 Todesfällen geplant.

Das Verzerrungspotential der Studie wurde trotz der unterschiedlichen Behandlungsdauer aufgrund der ausgewählten Methodik (*Time-to-Event*-Analysen) mit „niedrig“ bewertet; sie weist damit eine hohe Ergebnissicherheit auf. Aufgrund der Größe der Studie, ihres randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Designs, der vorliegenden internen wie externen Validität sowie der klinischen Relevanz und Datenqualität wurde im vorliegenden Dossier die Studie PROSPER zur Ableitung eines Hinweises für einen Zusatznutzen herangezogen.

Die Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsgruppen werden in der Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-2: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von *Time-to-Event* Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten

Enzalutamid/ADT	**Vergleichsgruppe/ ADT**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie & Zusatznutzen**
Median [95 %-KI] Monate	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie Ausmaß**
Morbidität – *Time-to-Event*-Analysen				
Metastasen-freies Überleben (MFS)				
36,6 [33,1; n. e.]	14,7 [14,2; 15,0]	0,29 [0,24; 0,35]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur PSA-Progression				
37,2 [33,2; n. e.]	3,9 [3,8; 4,0]	0,07 [0,05; 0,08]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie				
39,6 [37,8; n. e.]	17,7 [16,2; 19,7]	0,21 [0,17; 0,26]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie				
n. e. [38,1; n. e.]	39,7 [38,9; 41,3]	0,38 [0,28; 0,51]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Enzalutamid/ADT	Vergleichsgruppe/ ADT	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie & Zusatznutzen
Median [95 %-KI] Monate	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie Ausmaß**
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 7 mm				
22,1 [18,5; 25,7]	14,8 [11,1; 18,2]	0,75 [0,63; 0,90][a]	p = 0,0013	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 10 mm				
25,8 [22,4; 30,0]	18,4 [14,8; 18,7]	0,69 [0,58; 0,83]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 9 Punkte)				
36,9 [33,3; n. e.]	25,9 [18,5; 29,5]	0,57 [0,46; 0,72]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich
EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 4 Punkte)				
33,2 [29,5; n. e.]	25,9 [18,4; 29,7]	0,72 [0,59; 0,89]	p = 0,0018	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering
EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 15 Punkte)				
n. e. [33,2; n. e.]	24,2 [11,1; n. e.]	0,48 [0,27; 0,88]	p = 0,0153	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen; Ausmaß: gering

a: Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde das Ergebnis auf Basis von drei Nachkommastellen herangezogen: 0,753 [0,633; 0,895]
ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*; MFS: Metastasen-freies Überleben; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostata-spezifisches Antigen

Tabelle 4-3: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Morbidität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von dichotomen Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten

Enzalutamid/ADT	**Vergleichsgruppe/ ADT**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie & Zusatznutzen**
n (%)	**n (%)**	**RR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, Ausmaß**
Morbidität – Dichotome Analysen				
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 %				
712 (76,3)	11 (2,4)	32,47 [18,09; 58,28]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 90 %				
522 (55,9)	2 (0,4)	130,92 [32,80; 522,53]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr nachweisbare Level				
90 (9,6)	0 (0,0)	n. b.	n. b.	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: nicht quantifizierbar

ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; PSA: Prostata-spezifisches Antigen; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-4: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von *Time-to-Event* Analysen; ITT-Population: Enzalutamid N = 933 Patienten; Vergleichsgruppe N = 468 Patienten

Enzalutamid/ADT	**Vergleichsgruppe/ ADT**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie & Zusatznutzen**
Median [95 %-KI] Monate	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – *Time-to-Event*-Analysen				
FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 10 Punkte)				
22,1 [18,6; 25,9]	18,4 [14,9; 19,4]	0,82 [0,69; 0,99]	p = 0,0369	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 3 Punkte)				
36,7 [33,1; 38,2]	29,5 [22,2; 33,2]	0,68 [0,55; 0,85]	p = 0,0008	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung MCID ≥ 3 Punkte)				
18,4 [14,9; 18,7]	14,7 [11,1; 16,2]	0,79 [0,67; 0,93]	p = 0,0042	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; MCID: *Minimal Clinically Important Difference*				

In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Enzalutamid (Tabelle 4-5). Die weiteren Auswertungen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-5: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Basis der *Hazard Ratio* zur Verträglichkeit für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER auf Basis von *Time-to-Event* Analysen; *Safety*-Population: Enzalutamid N = 930 Patienten; Vergleichsgruppe N = 465 Patienten; dargestellt sind die signifikanten Ergebnisse auf Ebene der *Preferred Terms* bzw. *System Organ Class*, falls keine erklärenden *Preferred Terms* identifiziert wurden.

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid		**Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid**	
***Preferred Term* & SOC**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	***Preferred Term* & SOC**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
Unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse (UE)			
Harnwegsinfektionen (PT)	HR: 0,46 [0,28; 0,74]; p = 0,0012	Erkrankung des Nervensystems (SOC)	HR: 2,14 [1,64; 2,78]; p < 0,0001
Hämaturie (PT)	HR: 0,65 [0,43; 0,99]; p = 0,0410	Fatigue (PT)	HR: 2,45 [1,87; 3,21]; p < 0,0001
Harnretention (PT)	HR: 0,22 [0,12; 0,40]; p < 0,0001	Sturz (PT)	HR: 2,01 [1,23; 3,28]; p = 0,0046
		Gewichtsabnahme (PT)	HR: 3,36 [1,53; 7,40]; p = 0,0014
		Appetitabnahme (PT)	HR: 2,21 [1,33; 3,67]; p = 0,0018
		Schwindelgefühl (PT)	HR: 2,02 [1,24; 3,29]; p = 0,0038
		Kopfschmerz (PT)	HR: 1,91 [1,19; 3,09]; p = 0,0069
		Hitzewallung (PT)	HR: 1,59 [1,09; 2,30]; p = 0,0145
		Hypertonie (PT)	HR: 1,97 [1,27; 3,08]; p = 0,0022
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Harnwegsinfektionen (PT)	HR: 0,29 [0,09; 0,98]; p = 0,0341		
Rückenschmerzen (PT)	HR: 0,08 [0,01; 0,84]; p = 0,0086		
Akutes Nierenversagen (PT)	HR: 0,19 [0,05; 0,66]; p = 0,0039		
Harnretention (PT)	HR: 0,27 [0,10; 0,77]; p = 0,0087		

Statistisch signifikante Effekte zugunsten von Enzalutamid		**Statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Enzalutamid**	
***Preferred Term* & SOC**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	***Preferred Term* & SOC**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE > 3			
Hämaturie (PT)	HR: 0,44 [0,21; 0,92]; p = 0,0255	Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	HR: 2,40 [1,01; 5,71]; p = 0,0412
Akutes Nierenversagen (PT)	HR: 0,21 [0,06; 0,72]; p = 0,0065	Fatigue (PT)	HR: 3,75 [1,13; 12,42]; p = 0,0230
Harnretention (PT)	HR: 0,26 [0,07; 0,97]; p = 0,0315		
Lungenembolie (PT)	HR: 0,19 [0,04; 0,79]; p = 0,0114		
Abbruch aufgrund von UE			
Erkrankung der Niere und der Harnwege (SOC)	HR: 0,15 [0,04; 0,61]; p = 0,0022	Fatigue (PT)	HR > 100; [0,00; n. b.]; p = 0,0031
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events;* n. b.: nicht bestimmbar; PT: *Preferred Terms*; SOC: *System Organ Class*			

Insgesamt lässt sich hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) feststellen, dass es sich bei den negativen Effekten von Enzalutamid überwiegend um die in der Fachinformation bereits aufgeführten häufigen und sehr häufigen Nebenwirkungen handelt (z. B. Fatigue, Sturz, Kopfschmerzen). Die unter Enzalutamid positiv auftretenden Effekte betreffen insbesondere die Niere und Harnwege (Harnretention, Hämaturie, akutes Nierenversagen), welche durch die Prostatakarzinomerkrankung hervorgerufen werden. Ein selteneres Auftreten dieser Ereignisse ist mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid gleichzusetzen. Gemäß Literatur werden die Patienten im nicht-metastasierten Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms am häufigsten durch diese Symptome beeinträchtigt. [Tomaszewski 2017]

Die bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind hingegen gut behandelbar, mittels Prophylaxe vorbeugbar und im Vergleich zur Erkrankung von geringerer klinischer Relevanz (z. B. Kopfschmerz). Zudem konnten die Nachteile unter Enzalutamid fast ausschließlich für die übergeordnete Kategorie „unerwünschte Ereignisse“ beobachtet werden (siehe Tabelle 4-5). Lediglich das PT „Fatigue“ (unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3, Studienabbruch aufgrund von unerwünschtem Ereginis [UE]) und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3) zeigten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei unterschiedlichen Schweregraden. Im Gegensatz dazu zeigen sich die Vorteile von Enzalutamid hinsichtlich der prostatakarzinom-spezifischen unerwünschten Ereignisse sowie auch der Lungenembolie und den Rückenschmerzen – welche voraussichtlich ebenso auf das Prostatakarzinom zurückzuführen sind – vor allem bei

den schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (siehe Tabelle 4-5).

In Tabelle 4-2, Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 wurde der Zusatznutzen von Enzalutamid unter Hinzunahme der Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts gemäß IQWiG für die Ergebnisse mit statistischer Signifikanz bewertet. Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand von Subgruppenanalysen näher betrachtet. Mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu mittels Interaktionstests bewertet. Beim Vorliegen einer Effektmodifikation $p \leq 0{,}05$ wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen bei Vorliegen von mindestens einem statistisch signifikantem Unterschied in einer der Subgruppen im vorliegenden Modul 4A im Detail beschrieben und berichtet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 15 Belege für eine Effektmodifikation bei 270 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Zu berücksichtigen ist, dass diesen Belegen (p-Werte) teilweise instabile Modelle zugrunde liegen, weshalb diese nur von geringer Aussagekraft sind.

Bei vier der fünfzehn Belege für eine Effektmodifikation zeigten sich gleichgerichtete Effekte in den Subgruppenausprägungen zugunsten von Enzalutamid und kein abweichendes Ergebnis zur Gesamtpopulation („Zeit bis zur PSA-Progression – Region“, „PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 % – Region“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Region“ und „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle) – Region). Weitere drei Belege zeigten sich lediglich anhand der absoluten Risikoreduktion und konnten aufgrund von Nullzellen sowie daraus resultierenden fehlenden Effektschätzern („PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr detektierbare Level – Alter, Region und *Gleason Score*“) nicht interpretiert werden. Hinsichtlich der Effektmodifikation für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zeigte sich für die Patienten aus Europa weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Innerhalb der restlichen sieben Belege für eine Interaktion zeigte sich, wie in Tabelle 4-6 dargestellt, kein klares Muster, da sich für die einzelnen Subgruppenausprägungen sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Enzalutamid ergaben. Darüber hinaus besteht für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über verschiedene Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen.

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0{,}05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER

Endpunkt Subgruppe	**Kategorie**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Morbidität			
Zeit bis zur PSA-Progression			
Region	Nordamerika	HR: 0,05 [0,03; 0,08], p < 0,0001	p = 0,004
	Europa	HR: 0,06 [0,05; 0,09], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,09 [0,07; 0,13], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie			
Region	Nordamerika	HR: 0,22 [0,12; 0,38], p < 0,0001	p = 0,022
	Europa	HR: 0,15 [0,11; 0,21], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,31 [0,22; 0,43], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle			
Region	Nordamerika	HR: 0,23 [0,13; 0,40], p < 0,0001	p = 0,011
	Europa	HR: 0,16 [0,12; 0,22], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,32 [0,23; 0,45], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie			
Region	Nordamerika	HR: 0,85 [0,29; 2,55], p = 0,777	p = 0,019
	Europa	HR: 0,25 [0,16; 0,38], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,52 [0,33; 0,82], p = 0,004	
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm			
Alter	< 75 Jahre	HR: 0,71 [0,57; 0,87], p = 0,0011	p = 0,022
	≥ 75 Jahre	HR: 1,02 [0,80; 1,29], p = 0,8956	
EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)			
Gleason Score	≤ 7	HR: 1,73 [1,22; 2,44], p = 0,0016	p = 0,018
	≥ 8	HR: 0,93 [0,66; 1,31], p = 0,6925	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)			
Gleason Score	≤ 7	HR: 0,71 [0,53; 0,96], p = 0,0243	p = 0,024
	≥ 8	HR: 1,15 [0,83; 1,60], p = 0,4121	
EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)			
Alter	< 75 Jahre	HR: 1,64 [0,51; 5,31], p = 0,4042	p = 0,010
	≥ 75 Jahre	HR: 0,00 [0,00; n. b.], p = 0,0088	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT) – Gesamt			
Gleason Score	≤ 7 ≥ 8	HR: 0,28 [0,14; 0,55], p < 0,0001 HR: 0,83 [0,37; 1,84], p = 0,6473	p = 0,033
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT) – Gesamt			
Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR: 0,99 [0,52; 1,88], p = 0,9763 HR: 4,30 [1,86; 9,90], p = 0,0002	p = 0,006
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)			
Gleason Score	≤ 7 ≥ 8	HR: 0,24 [0,13; 0,45], p < 0,0001 HR: 0,64 [0,33; 1,23], p = 0,1769	p = 0,038

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class.*

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation alleine als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom dargelegt.

Datengrundlage ist die randomisierte, placebokontrollierte, mulitzentrische, doppel-verblindete Phase-III-Studie PROSPER mit 1.401 randomisierten Patienten. Aus dieser Studie lassen sich folgende Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ziehen:

Mortalität: zum gegenwärtigen Datenschnitt noch kein Zusatznutzen nachweisbar

Erster Datenschnitt zum 28.6.2017: Nach Eintritt von 165 Todesfällen (103 bzw. 11 % Enzalutamid; vs. 62 bzw. 13 % Vergleichsgruppe; HR: 0,79 [0,58; 1,09]) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Eine konfirmatorische Analyse des beobachteten Vorteils bei den progressionsbedingten Todesfällen (5,5 % bzw. 51 Patienten unter Enzalutamid vs. 9,6 % bzw. 45 Patienten in der Vergleichsgruppe) war nicht Gegenstand des statistischen Analyseplans.

Dieser positive Trend zugunsten für Enzalutamid setzt sich im zweiten Datenschnitt vom 31.05.2018 fort: Insgesamt 288 Todesfälle (184 bzw. 19,7 % Enzalutamid; vs. 104 bzw. 22,2 % Vergleichsgruppe; HR: 0,83 [0,65; 1,06]). Progressionsbedingte Todesfälle (11,1 % bzw. 104 Patienten unter Enzalutamid vs. 16,7 % bzw. 78 Patienten in der Vergleichsgruppe).

Die Daten sind zu diesen Zeitpunkten noch unreif, da nur ca. 30% bzw. 48% der präspezifizierten 596 Todesfälle in der finalen OS-Analyse berichtet wurden.

Ein Zusatznutzen im Endpunkt Mortalität ist somit zum gegenwärtigen Datenschnitt **nicht nachweisbar**.

Morbidität: beträchtlicher Zusatznutzen

Die **beträchtlichen Morbiditätsvorteile für den Zusatznutzen** (Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3) von Enzalutamid zeigten sich insbesondere in:

- einer *erheblichen* Verlängerung des Metastasen-freien Überlebens;
- einer *beträchtlichen* Verlängerung der Zeit bis zur PSA-Progression;
- einem *beträchtlichen* Vorteil im PSA-Ansprechen;

- einer *erheblichen* Verzögerung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie;
- einer *erheblichen* Verzögerung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie;
- einer *geringen* Verzögerung um eine anhaltende Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS (sowohl ≥ 7 mm als auch ≥ 10 mm);
- einer *beträchtlichen* Verlängerung der Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik (insbesondere Miktionsbeschwerden, Darmfunktion und Inkontinenzhilfe) anhand des EORTC QLQ-PR25.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: beträchtlicher Zusatznutzen

Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Enzalutamid in der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (Tabelle 4-4) zeigt sich auch in einer längeren Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P (späteres Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung bei der Gesamtskala, dem seelischen Wohlbefinden und der prostataspezifischen Subskala).

Sicherheit: kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigten sich unter Enzalutamid positive wie negative Effekte (Tabelle 4-5). Neben dem Auftreten der aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid konnten nur noch wenige nicht-schwerwiegende Ereignisse von zudem geringerer klinischer Relevanz beobachtet werden (z. B. Appetitabnahme, Gewichtsabnahme). Weiterhin waren diese Effekte gut identifizierbar, behandelbar und reversibel. Dagegen unterstützen gerade die Verminderung der prostataspezifischen Symptome, wie Harnretention, akutes Nierenversagen, Hämaturie [einschließlich für schwerwiegende Ereignisse und nach CTCAE Grad ≥ 3] den Einsatz von Enzalutamid im neuen Anwendungsgebiet. Dieser Vorteil spiegelt sich in den Morbiditätsendpunkten, wie vor allem in Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), aber auch Inkontinenzhilfe (EORTC QLQ-PR25) wider.

Auffällig ist die signifikant erhöhte Anzahl „Zum Tod führende UEs, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ (32 vs. 3 bzw. 3,4 % vs. 0,6 %). Hierbei ist zu betonen, dass nur 2 der 32 Todesfälle im Enzalutamid-Arm der Studienmedikation zugesprochen wurden. Zudem trat die überwiegende Anzahl der Todesfälle im Enzalutamid-Arm (19 [2,4 %]) > 365 Tage nach Beginn der Studienmedikation auf. Durch die frühzeitige Krankheitsprogression im Vergleichsarm und dem damit einhergehenden Wechsel auf eine Folgetherapie wurden die dort auftretenden Todesfälle nicht mehr den unerwünschten Ereignissen zugeordnet, da diese außerhalb der *Safety-Reporting-Period* (inklusive 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) auftraten.

Im Gegensatz dazu werden bei Enzalutamid durch die wirksame Verzögerung der Krankheitsprogression Todesfälle erfasst, die zum einen aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression auftreten sowie zum anderen aus Komorbiditäten resultieren, die dem hohen Alter der Patienten (Durchschnitt 73,8 Jahre) geschuldet sind. Die schnelle Krankheitsprogression der Patienten im Vergleichsarm sowie die dadurch bedingte unterschiedliche Erfassung von Ereignissen in diesem Endpunkt ermöglichen keine adäquate Aussage, die Rückschlüsse über die Behandlung mit Enzalutamid zulassen. Zudem zeigten sich in den Auswertungen nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Muster für das Auftreten einzelner Ereignisse.

Damit ist für Enzalutamid in der Endpunktkategorie **Sicherheit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder -schaden** zu sehen.

Ergebnissicherheit:

Die PROSPER-Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf und wurde aufgrund ihrer Größe und der Ergebnissicherheit als **Hinweis** auf den Zusatznutzen gewertet. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene – mit Ausnahme der Dimensionen Inkontinenzhilfe und Sexualfunktion des EORTC QLQ-PR25 – war niedrig, für Subgruppen ergaben sich keine systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Ebene der Zulassungspopulation.

Zusammenschau:

Die Zusammenschau der statistisch signifikant positiven Effekte in den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie insgesamt einer vergleichbaren Sicherheit ergibt einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation alleine als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Metastasen-freies Überleben (MFS)
- Zeit bis zur PSA-Progression

- PSA-Ansprechen
- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- Schmerz
- Fatigue
- EQ-5D VAS
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-P
- EORTC QLQ-PR25

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE; inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

In die Bewertung ging ausschließlich eine direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie (RCT), die PROSPER-Studie, ein.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein-/Ausschlusskriterien zur Auswahl der relevanten Studien sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien.

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation[a]
E4	Vergleichstherapie	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation[a]
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus der Kategorie: **Mortalität** • Gesamtüberleben (OS) **Morbidität** • Metastasen-freies Überleben (MFS) • Zeit bis zur PSA-Progression • PSA-Ansprechen • Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie • Schmerz • Fatigue • EQ-5D VAS • Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** • FACT-P

		• EORTC QLQ-PR25 **Sicherheit**: • Unerwünschte Ereignisse (gesamt) (UE) • UE nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) • UE von besonderem Interesse (UEBI) • UE nach CTCAE Grad ≥ 3 • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium a: eine konventionelle Androgendeprivationstherapie ist definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga		

Studientyp (Design):

Für die hier untersuchte Indikation und Vergleichsintervention sind randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) möglich und durchführbar. Da RCTs bei adäquater Durchführung die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ausschließlich Studien mit diesem Design berücksichtigt.

Patientenpopulation (Indikation):

Enzalutamid ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit einem nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018]

Intervention:

Enzalutamid wird gemäß Zulassung als orale Therapie in einer Dosierung von 160 mg täglich (4 Filmtabletten je 40 mg) und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. [Astellas Pharma Europe B.V. 2018] Die bestehende konventionelle Androgendeprivation wird während der Therapie beibehalten. Die konventionelle Androgendeprivationstherapie kann

eine operative Kastration oder eine medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga umfassen.

Vergleichstherapie:

Zur Darlegung des Nutzens und Zusatznutzens wird das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation gemäß der Maßgabe des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a] Die konventionelle Androgendeprivationstherapie kann eine operative Kastration oder eine medikamentöse Kastration mittels LHRH-Analoga umfassen.

Endpunkte:

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden Endpunkte bewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Metastasen-freies Überleben (MFS)
- Zeit bis zur PSA-Progression
- PSA-Ansprechen
- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- Schmerz
- Fatigue
- EQ-5D VAS
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- FACT-P
- EORTC QLQ-PR25

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE; inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

Die Studien wurden auf das Vorhandensein mindestens eines dieser Endpunkte überprüft.

Vollpublikation verfügbar:

Als Vollpublikation gelten Studienberichte oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der Verfahrensordnung und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 01.10.2018 in *MEDLINE*®, der *Cochrane*-, und der *Embase*®- (inklusive *Embase*®*-Alert*-) Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zunächst wurde in MEDLINE® und Embase® (inklusive *Embase*®*-Alert*) zur Optimierung der Ergebnisse hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität eine systematische Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Enzalutamid durchgeführt.

Die Suche in der *Cochrane*-Datenbank erfolgte aufgrund der geringeren Variabilität und Differenziertheit der potenziellen Suchalgorithmen lediglich mit der Einschränkung nach klinischen Studien.

Es erfolgte keine zeitliche Einschränkung bei der Suche in der *Cochrane*-Datenbank. Die *MEDLINE*®-Datenbank wurde von 1950 bis 01.10.2018 durchsucht und die *Embase*®-Datenbank von 1947 bis 01.10.2018.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Durchsucht wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov* (http://clinicaltrials.gov/), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) und das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (http://apps.who.int/trialsearch/) der *World Health Organization* (WHO).

Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Zur Steigerung der Sensitivität wurde als Suchstrategie nur die Intervention („Enzalutamide“, „Enzalutamid“, „MDV3100“, „MDV-3100“, „MDV 3100“, „Xtandi“) ohne Einschränkung der Indikation oder des Studientyps (RCT) berücksichtigt. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen. Die Registerrecherche in den Studienregistern (*EU Clinical Trials*, *ICTRP Search Portal*, *ClinicalTrials.gov* und PharmNet.Bund) wurde am 04.10.2018 sowie für PharmNet.Bund einen Tag später am 05.10.2018 durchgeführt, da die Webseite am 04.10.2018 nicht erreichbar war. Zudem wurde firmenintern sowie beim Sponsor Medivation (Tochtergesellschaft der Pfizer Inc.) nach abgeschlossenen, laufenden sowie ggf. abgebrochenen Studien recherchiert.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Alle Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche sowie aus der Suche in den Studienregistern wurden jeweils anhand der vorher definierten Selektionskriterien von zwei fachlichen Prüfern unabhängig voneinander durchgesehen.

Dabei erfolgte bei der bibliografischen Literaturrecherche zunächst eine Entfernung von Duplikaten sowie eine Selektion aufgrund der Titel und, falls vorhanden, der Abstracts. Treffer bzw. Publikationen, die dabei bereits ersichtlich eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der verbliebenen, potenziell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Aufgrund des Volltextes auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Hinsichtlich der Suche in den Studienregistern wurde die Relevanz der Studien anhand der in den Studienregistern verfügbaren Ein- und Ausschlusskriterien der Studie bewertet. Insofern die Studien nicht alle definierten Ein- und Ausschlusskriterien der Suche erfüllten, wurden diese aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und in Anhang 4-D mit Nennung des Ausschlussgrundes tabellarisch aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurde diskutiert und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde auf Basis der Vorgaben des IQWiG [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d] und der Verfahrensordnung [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018] für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotentials der Ergebnisse von Endpunkten:

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft. Diskrepanzen in der Beurteilung der Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst und gegebenenfalls eine dritte Person konsultiert.

Die Kriterien zur Beurteilung wurden entsprechend der Vorgaben im Anhang 4-F gewählt.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation weniger als 85 % der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studie bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet. Ebenso, wenn der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Auswertungspopulation fehlenden Daten mehr als 5 Prozentpunkte betrug. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im

Gesundheitswesen (IQWiG) 2009a] Gingen weniger als 70 % der behandelten Patienten in die Auswertung ein oder betrug der Unterschied in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsgruppen mehr als 15 Prozentpunkte, so wurden die Ergebnisse der jeweiligen Endpunkte nicht dargestellt, da die Auswertungen als nicht mehr aussagekräftig angesehen werden. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015a]

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial wurde dann zugewiesen, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte. Bei einer relevanten Verzerrung auf Studienebene ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „hoch“ oder „niedrig“ bestimmt.

Wurde das Verzerrungspotential bereits auf Studienebene mit „hoch“ beurteilt, wurden die Endpunkte jeweils trotzdem neu bewertet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotentials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (*Items* 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschliesslich die randomisierte und kontrollierte Studie PROSPER herangezogen. Auf der Basis der Angaben im Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Vorgaben von *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) für jede Studie separat ausgefüllt, alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Im vorliegenden Dossier wurden die Studien anhand ihrer Studiendauer, Ort und Zeit der Durchführung, Zahl der randomisierten Patienten und ihrer definierten primären und sekundären Zielkriterien charakterisiert. Darüber hinaus wurden die krankheitsspezifische Therapie sowie die Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien dargestellt.

Die Studienpopulation wird durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten (Alter, Region, *Gleason Score* bei Diagnose, *ECOG-Performance-Status*, PSA-Verdopplungszeit, Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung, Zeit von der initialen Diagnose oder der ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung, Anzahl an vorherigen Prostatakarzinom-Behandlungen, Anzahl an vorherigen Hormontherapien, Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom) sowie durch die Behandlungscharakteristika (Intervention/Vergleichstherapie + Begleittherapie) beschrieben. Die Studienpopulation sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen. Auch für die hier analysierten Subgruppen wurden die *Baseline*-Charakteristika dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Bedingt durch den wesentlich früheren Eintritt der Krankheitsprogression bzw. dem früheren Wechsel auf eine Folgetherapie in der Vergleichsgruppe, kommt es zwischen den beiden Behandlungsarmen in der Studie PROSPER zu deutlichen Unterschieden in der Behandlungsdauer (Faktor 1,6; 18,4 Monate [Enzalutamid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) sowie im Beobachtungszeitraum der *Safety-Reporting-Period* (Faktor 1,7; 18,0 Monate [Enzalutamid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median). Folglich wurden alle patientenrelevanten

Endpunkte primär auf Basis einer *Time-to-Event*-Analyse ausgewertet, um diesem Ungleichgewicht Rechnung zu tragen.

Für die Mortalitäts-, Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte bildete die ITT-Population die Grundlage sowie die *Safety*-Population für die Sicherheitsendpunkte. Die verschiedenen Populationen sind gemäß Studienbericht wie folgt definiert:

ITT-Population

Die ITT-Population beinhaltet alle Patienten, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie sich bereits einer Behandlung unterzogen haben (ITT-Population: 933 Patienten [Enzalutamid] versus 468 Patienten [Vergleichsgruppe]).

Safety-Population

Die *Safety*-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis (oder Teildosis) der Studienmedikationen (Enzalutamid oder Placebo) erhalten haben. (*Safety*-Population: 930 Patienten [Enzalutamid] versus 465 Patienten [Vergleichsgruppe]).

Time-to-Event-Variablen wurden anhand der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses und der *Hazard Ratio* (HR) sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Berechnung der „Zeit bis zum ersten Ereignis“ basiert auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteten Wirkstoffen: ja vs. nein) mit der Behandlung als einziger Kovariate. Der zugehörige p-Wert basiert auf einem stratifizierten *log-rank* Test.

Für kontinuierliche Variablen wurden *Least Square Mean Differences* (LS-MD) mittels eines *Mixed Model for Repeated Measurement* (MMRM) berechnet. Das Modell beinhaltet die Veränderung gegenüber *Baseline* als abhängige Variable, die Behandlungsgruppe, den *Baseline*-Wert, die Zeit, Stratifizierungsfaktoren als Haupteffekte und die Zeit bis Behandlung und Zeit nach *Baseline*-Wert als Interaktionsterm. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Die Mittelwertdifferenzen auf Basis der kleinsten Abweichungsquadrate wurden für Woche 33 sowie Woche 97 ausgewertet. In Woche 33 war bezogen auf die ITT-Population eine Rücklaufquote hinsichtlich der PRO-Endpunkte sowie zur Fatigue von mehr als 70 % gewährleistet und der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen betrug weniger als 15 Prozentpunkte. Als primäre Auswertung dient jedoch die Analyse in Woche 97, in der die Rücklaufquote stetig über 90 % – bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten in der Studie bzw. auf die Patienten, die in der Langzeit-Nachbeobachtung zur Visite ins Studienzentrum kamen – lag. Die Woche 97 war der späteste definierte Auswertungszeitpunkt im gesonderten statistischen Analyseplan zu den PRO-Endpunkten, welcher vor *database lock* signiert wurde. [Quintiles IMS 2017] Aufgrund der rückläufigen Anzahl an Patienten in der Studie, ist die Visite in Woche 97 der letzte

Auswertungszeitpunkt, indem das MMRM-Modell noch zuverlässige Ergebnisse schätzt. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Effekte auf Basis des MMRM-Modells wurden zusätzlich noch standardisierte Mittelwertdifferenzen (*Standardized Mean Difference* [SMD]) mittels Hedges' g ausgewiesen. Der Unterschied wurde als klinisch relevant eingestuft, sofern das Konfidenzintervall vollständig unterhalb bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von ± 0,2 lag. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d]

Für dichotome Endpunkte wurde das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) über die gesamte Studiendauer angegeben.

Hinsichtlich der PRO-Endpunkte (Schmerz, EQ-5D VAS, FACT-P, EORTC QLQ-PR25) werden im vorliegenden Modul 4A jeweils zwei verschiedene Auswertungen dargestellt. Basierend auf dem ursprünglichen statistischen Analyseplan der Studie wurde jeweils die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten bzw. Beginn einer Verschlechterung/Schmerzprogression analysiert. [Medivation Inc. 2017a] Darüber hinaus wurde jedoch noch parallel ein separater statistischer Analyseplan für die PRO-Endpunkte ausgearbeitet, der vor *database lock* und bekannt werden der Daten verabschiedet wurde. Im Rahmen des statistischen Analyseplans für die PRO-Endpunkte wurde neben der Beurteilung einer einmaligen Verschlechterung/ Schmerzprogression auch eine anhaltende Verschlechterung/Schmerzprogression untersucht. Diese war definiert als eine Bestätigung der Verschlechterung/Schmerzprogression in einer zweiten darauffolgenden Visite. [Quintiles IMS 2017] Da die Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet weitestgehend asymptomatisch sind und zu Studienbeginn einen sehr guten Gesundheitszustand aufweisen, besteht über den Studienzeitraum nahezu ausschließlich die Möglichkeit einer Verschlechterung der Symptomatik bzw. Lebensqualität und keiner Verbesserung. Folglich wird die Beurteilung einer anhaltenden Verschlechterung über die Bestätigung in der darauffolgenden Visite als die adäquatere Auswertung im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen und es vermindert das Risiko, dass eine kurzzeitige Verschlechterung zu einer Fehlinterpretation der Ergebnisse führt. Zudem fanden die Visiten in einem Abstand von 16 Wochen (4 Monaten) statt, wodurch davon ausgegangen werden kann, dass es sich bei Bestätigung in der darauffolgenden Visite um eine dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustandes handelte. Aus den genannten Gründen werden im jeweiligen Endpunktkapitel zwar beide Auswertungen dargestellt, jedoch in den zusammenfassenden Texten zu den Ergebnissen und der Ableitung des Zusatznutzens nur die Auswertungen basierend auf einer anhaltenden Verschlechterung/Schmerzprogression berücksichtigt.

Im Falle einer statistischen Signifikanz bei Auftreten von lediglich 1 vs. 0 Ereignissen, z. B. bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT, wurde das Ereignis zur Zusatznutzenableitung aufgrund des nicht interpretierbaren Effektschätzers sowie zugehörigen Konfidenzintervalls nicht herangezogen und folglich auch nicht im Dossier dargestellt.

Nachfolgende Endpunkte werden in diesem Dossier zu Enzalutamid im Anwendungsgebiet *„Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom“* dargestellt:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (OS)
  - erster Datenschnitt bei insgesamt 165 Todesfällen vom 28.06.2017
  - zweiter Datenschnitt bei insgesamt 288 Todesfällen vom 31.05.2018

Morbidität (basierend auf dem ersten Datenschnitt vom 28.06.2017):

- Metastasen-freies Überleben (MFS)
- Zeit bis zur PSA-Progression
- PSA-Ansprechen
- Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- Zeit bis zur Schmerzprogression
- Schmerz
- Fatigue
- EQ-5D VAS
- Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (basierend auf dem ersten Datenschnitt vom 28.06.2017):

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25

Sicherheit (basierend auf dem ersten Datenschnitt vom 28.06.2017):

- Unerwünschte Ereignisse (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)
- Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) (einschließlich Differenzierung nach Schweregrad)
- Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

Da zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse zum OS keine Auswertungen zu den weiteren Wirksamkeitsparametern geplant waren, basieren alle anderen Auswertungen auf dem ersten Datenschnitt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache.

Das Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Definition in der PROSPER-Studie und des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung eines Therapieeffekts und damit als valider und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt.

Morbidität

Metastasen-freies Überleben (MFS)

Das „Metastasen-freie Überleben (MFS)“ war in der Studie PROSPER definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiographischen Progression (bewertet durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen radiologischen Review [BICR]) zu jeder Zeit oder dem Tod innerhalb von 112 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ohne Nachweis einer radiographischen Progression, je nachdem, was zuerst eintrat. Für die Primäranalyse wurden sowohl geplante als auch ungeplante radiographische Bewertungen für die Bestimmung eines Ereignisses einbezogen.

Die Bewertung des primären Endpunkts MFS beinhaltete die radiographische Beurteilung von Knochenerkrankungen mittels Knochenszintigrafie sowie die Beurteilung einer Weichteilgewebserkrankung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Eine Knochenszintigrafie bestand aus fünf Regionen einschließlich Schädel, Brustkorb, Wirbelsäule, Becken und Extremitäten. Eine radiographische Progression für Knochenerkrankungen war definiert als das Auftreten von einer oder mehreren metastasierten Läsionen im Knochenscan. Wurden die Knochenläsionen nur in einer singulären Region gefunden, musste die Progression mit einer zweiten bildgebenden Methode (CT oder MRT) bestätigt werden. Bei Auftreten von metastasierten Läsionen in zwei oder mehr der fünf Regionen im Knochenscan war keine Bestätigung mittels einer zweiten bildgebenden Methode notwendig.

Die Beurteilung der Weichteilgewebserkrankung erfolgte mittels CT oder MRT. Eine radiographische Progression war gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 definiert

Das nmCRPC ist überwiegend durch einen langsamen, asymptomatischen Verlauf mit einem allgemein guten Gesundheitszustand bei den meisten Patienten gekennzeichnet. [Geynisman 2016, Kirby 2011, Rozet 2016, Tombal 2012] Nichtsdestotrotz entwickeln circa ein Drittel der nmCRPC-Patienten innerhalb von zwei Jahren Metastasen [Smith 2005]. Knochenmetastasen stellen dabei die häufigste Metastasenlokalisation beim CRPC dar

[Halabi 2016]. Die Metastasen gehen vielfach mit Knochenschmerzen, Frakturen, Rückenmarkskompressionen und Wirbeleinbrüchen einher. [Kirby 2011] Eine Metastasierung bedeutet bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine rasche und signifikante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche sich mit fortschreitender Krankheitsprogression weiter verringert. [Merseburger 2013, Sullivan 2007] Darüber hinaus besitzen die Patienten mit der Entwicklung von (Fern-)Metastasen eine deutlich reduzierte Lebenserwartung. So beträgt das mediane Überleben bei Hochrisiko-nmCRPC 44,8 Monate sowie die Mortalitätsrate nach zwei Jahren für das nmCRPC ungefähr 20 %. [Miller 2013, Smith 2011, Smith 2005] Für Patienten mit mCRPC wird hingegen ein medianes Überleben von zwei bis drei Jahren angenommen. [Moreira 2017, Smith 2012]

Die Bildung von Metastasen geht außerdem mit einem Therapiewechsel zu weiteren systemischen Behandlungsmethoden einher, welche Chemotherapien inkludieren. [Smith 2013] Dies ist gleichbedeutend mit einem Therapieversagen unter der bestehenden Behandlung. Auch wenn eine Chemotherapie zu Überlebensvorteilen hilft und palliativ wirkt, kann sie schwächende oder sogar lebensbedrohliche Toxizität hervorrufen, welche der Überwachung bedarf. [Singer 2012]

Aufgrund des vorliegenden Krankheitsbildes, welches bei Krankheitsprogression mit einer stark negativen Beeinflussung des Gesundheitszustandes einhergeht, ist es von hoher Bedeutsamkeit, das Metastasen-freie Überleben – insbesondere bei den Patienten mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung – so lange wie möglich zu erhalten und eine Metastasierung zu vermeiden bzw. hinauszuzögern. Aus den genannten Gründen ist der Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ von hoher Patientenrelevanz.

Im Jahr 2011 hat die *U.S. Food and Drug Adminstration* (FDA) ein *Oncologic Drug Advisory Committee* (ODAC) zur Diskussion von Endpunkten im Rahmen von klinischen Studien sowie zum Studiendesign zur Unterstützung der Zulassung einberufen. Auch dieses Komitee kommt zu dem Schluss, dass der Übergang vom nmCRPC zu einer detektierbaren metastasierten Erkrankung ein klinisch relevantes Ereignis darstellt, welches mit Schmerzen und Leiden verbunden ist, die als Resultat weitere Interventionen benötigen. Weiterhin wird angeführt, dass ein klinischer Nutzen eines Wirkstoffes sichergestellt werden sollte, durch eine substantielle Verbesserung sowie ein positives Nutzen- / Risikoverhältnis. [Beaver 2018]

Zudem konnte das „Metastasen-freie Überleben“ in Kollaboration mit der *Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate* (ICECaP) *Working Group* als Surrogat für das Gesamtüberleben validiert werden. [Xie 2017] Weitere Ausführungen hierzu finden sich im vorliegenden Modul 4 Abschnitt 4.5.4.

PSA-Wert

Zeit bis zur PSA-Progression

Das Studiendesign der PROSPER-Studie wurde so angelegt, dass die Leitlinien der *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) berücksichtigt wurden. Gemäß der PCWG2 war die Zeit bis zur PSA-Progression definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten PSA-Werts, welcher einer PSA-Progression zeigte und anschließend durch einen zweiten nachfolgend gemessenen Wert bestätigt wurde. Die Definition einer PSA-Progression kann dem Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 entnommen werden.

Ein nicht nachweisbarer PSA-Wert war definiert als ein Wert, der unterhalb der Quantifizierungsgrenze der zentral bewerteten PSA-Werte lag. Unabhängig von den PSA-Werten sollte die Studienmedikation bis zu einer radiographischen Progression fortgesetzt werden und der Prüfarzt die Fortführung der Studienmedikation nicht mehr als vorteilhaft betrachtete.

PSA-Ansprechen

Das PSA-Ansprechen wurde zu jeder Visite als eine PSA-Reduktion gegenüber Studienbeginn (ng/mL) anhand folgender maximaler Kategorien des PSA-Ansprechens berechnet:

- PSA-Reduktion um ≥ 50 %;
- PSA-Reduktion um ≥ 90 %;
- PSA-Reduktion auf einen nicht nachweisbaren Wert.

Ein nicht nachweisbarer PSA-Wert war definiert als ein Wert, der unterhalb der Quantifizierungsgrenze der zentral bewerteten PSA-Werte lag (die untere Nachweisgrenze betrug 0,02 ng/mL). Das PSA-Ansprechen musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend gemessenen Wert bestätigt werden.

Einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom ist der PSA-Wert, welcher als Hinweis auf krankhafte (gut- oder bösartige) Veränderungen der Prostata gilt. [Buhmeida 2006, Ozcan 2009] Auch wenn ein Karzinom bei jedem PSA-Wert – auch bei normalen Werten – vorliegen kann, besitzt der PSA-Wert klinische Relevanz für die Beurteilung von Therapieansprechen bzw. Therapieerfolg bei bestehendem Prostatakarzinom. [Wirth 2018] Speziell das nmCRPC zeichnet sich dadurch aus, dass trotz Androgendeprivationstherapie (ADT) ein Anstieg des PSA-Spiegels hervorgerufen werden kann. [Saad 2010]

Weiterhin deuten drei Placebo-Studien an Männern mit nmCRPC darauf hin, dass die wichtigsten Prädiktoren für einen positiven Nachweis einer Knochenmetastase der PSA-Wert

sowie die PSA-Kinetik sind. [Smith 2011, Smith 2005, Smith 2013] Der absolute PSA-Wert zu *Baseline* sowie auch die PSA-Kinetik sind mit dem Risiko der Krankheitsprogression sowie der Mortalität assoziiert. [Smith 2013] Einige Studien, die in nmCRPC-Populationen durchgeführt wurden, zeigten, dass ein höherer PSA-Wert und/oder PSA-Geschwindigkeit sowie eine kürzere PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) eine kürzere Zeit bis zur Entwicklung einer Knochenmetastase vorhersagten. [Howard 2017, Moreira 2015, Smith 2011, Smith 2005] Dies zeigte sich auch in einer Auswertung von Lin et al. aus dem Jahr 2017, in der Patienten mit einem nmCRPC und einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit ein signifikant kürzeres MFS und OS aufwiesen als Patienten mit einer längeren PSA-Verdopplungszeit. Folglich kann die PSA-DT zu Studienbeginn als Prädiktor für eine Progression beim nmCRPC dienen. [Lin 2017] Auch die in der Studie PROSPER eingeschlossenen Patienten können mit einer PSA-DT ≤ 10 Monate als Hochrisikogruppe klassifiziert werden. Darüber hinaus spiegelt die Reduktion gemäß der präspezifizierten Schwellenwerte ein Therapieansprechen wider.

Die Bestimmung und engmaschige Überwachung des PSA-Wertes zum frühzeitigen Erkennen einer Veränderung ist bei Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom – insbesondere mit hohem Risiko einer möglichen Metastasierung – aufgrund der schwerwiegenden Folgen bei Krankheitsprogression, wie beispielsweise der Verringerung der Lebensqualität aufgrund von Schmerzen bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgrund von Metastasen, von besonderer Bedeutung. Die bedeutsame Aussagekraft des PSA-Werts als Prognosefaktor und einziger Prädiktor der Metastasierung des nmCRPC unterstreichen die Patientenrelevanz der Endpunkte „Zeit bis zur PSA-Progression“ und „PSA-Ansprechen“ im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Zusätzlich zu der im statistischen Analyseplan *a priori* definierten Auswertung wurde in einer Sensitivitätsanalyse der Einfluss der bis zum Auswertungszeitpunkt aufgetretenen Todesfälle als Ereignis untersucht. Analog zum Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“, wurde während der Studie davon abgeraten allein bei einem PSA-Anstieg ohne den Nachweis einer radiographischen Progression einen Wechsel auf eine neue systemische antineoplastische Therapie zu vollziehen.

Ein Wechsel von der bestehenden Therapie auf eine neue antineoplastische Therapie geht in den meisten Fällen mit einem Therapieversagen aufgrund einer Krankheitsprogression einher. Wie bereits den vorhergehenden Beschreibungen zur Patientenrelevanz der Endpunkte entnommen werden kann, bedeutet das Einsetzen einer Krankheitsprogression eine deutliche Verschlechterung des Krankheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten aufgrund der Verschlechterung der Symptomatik und einer möglichen Metastasierung und deren Folgekomplikationen. Das Hinauszögern der Zeit bis zum Beginn

einer neuen antineoplastischen Therapie ist somit aufgrund der Korrelation zur Progression der Erkrankung sowie dem damit einhergehenden Therapieversagen von Patientenrelevanz.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Darüber hinaus wurde in einer Sensitivitätsanalyse der Einfluss der bis zum Auswertungszeitpunkt aufgetretenen Todesfälle als Ereignis untersucht.

Die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie steht – analog zur Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – im direkten Zusammenhang mit der Krankheitsprogression und den einhergehenden bereits beschrieben Folgen einer Metastasierung. Darüber hinaus ist die Gabe einer Chemotherapie mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert, welche die Lebensqualität der Patienten spürbar beeinflussen und welche aufgrund von lebensbedrohlichen Toxizitäten einer Überwachung bedarf. [Singer 2012]

Die Hinauszögerung eines Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie und der damit verbundenen Erhaltung der Lebensqualität sowie Symptomatik und der Vermeidung von Chemotherapie-induzierten Nebenwirkungen ist für die Patienten unmittelbar patientenrelevant.

Schmerz

Zeit bis zur Schmerzprogression

Die Bewertung der Schmerzprogression erfolgte anhand des validierten Fragebogens BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*), welcher von den Patienten beantwortet wird und dazu dient, die Schmerzintensität, die Wirkung des Schmerzes auf das tägliche Leben sowie den Gebrauch einer Schmerzmedikation zu messen. Der BPI-SF besteht aus 9 Fragen, die auf einer 11-Punkte-Skala bewertet werden (0 = Schmerzfreiheit; 10 = höchste Schmerzstufe). [Atkinson 2010, Sandblom 2004]

Die Zeit bis zur Schmerzprogression war in der PROSPER-Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer Schmerzprogression, welche einen Anstieg um zwei oder mehr Punkte in der Frage 3 des BPI-SF („*Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours*“ – Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden) seit Studienbeginn bedeutete.

Schmerz

Zur Bestimmung der Schmerzintensität wurde, wie bereits zur Bestimmung der „Zeit bis zur Schmerzprogression“, der BPI-SF-Fragebogen (*Brief Pain Inventory – Short Form*) eingesetzt. Die mittlere Schmerzintensität (*Mean pain intensity score*) wurde aus dem Durchschnitt der Fragen 3, 4, 5 und 6 des BPI, welche den schlimmsten Schmerz in den vorangegangenen 24 Stunden, geringsten Schmerz in den vorangegangenen 24 Stunden, durchschnittliche Schmerzen sowie Schmerzen im Augenblick abfragen, abgebildet. Mit der Frage 3 des BPI ließ sich der *pain severity score* (stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden) und aus den Fragen 9A-G (generelle Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Personen, Schlaf und Lebensgenuss) der *pain interference score* (Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden) errechnen. Die Bewertung der Beeinflussung erfolgte anhand einer Skala von 0 bis 10 Punkten je Frage. Der Mittelwert konnte herangezogen werden, sobald mehr als 50 % der Fragen (4 von 7) je Beurteilung vollständig ausgefüllt wurden.

Das nmCRPC zeichnet sich durch ein asymptomatisches Krankheitsbild mit keinen bis nur geringen Schmerzen und einem generell guten Gesundheitszustand aus, bis auf die Symptome, die aus den Nebenwirkungen der Androgendeprivationstherapie resultieren. [Tomaszewski 2017, Tombal 2012] Schmerzen treten vor allem dann auf, wenn es zur Metastasierung des Prostatakarzinoms kommt. Typischerweise ist der Knochenbereich die erste Lokalisation der Metastasen, welche Schmerzen in den Knochen, Frakturen, Rückenmarkskompression, Wirbeleinbrüchen sowie weiteren Komplikationen im Bereich des Skeletts hervorrufen. [Halabi 2016, Howard 2016, Kirby 2011] Gemäß Literatur ist bei 33 % der Patienten mit nmCRPC-Diagnose zu erwarten, dass sie innerhalb von zwei Jahren eine Metastasierung entwickeln. [Tombal 2012]

Für eine Patientenpopulation, die sich noch in einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium der Erkrankung befindet, kann somit bereits ein geringfügiger Anstieg der Schmerzintensität klinisch bedeutsam sein. Das Ausmaß der Schmerzintensität ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Auch der G-BA schätzt in seiner Niederschrift zu Enzalutamid (Beratungsanforderung 2017-B-107) den Endpunkt „Schmerz“ im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant ein. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a]

Der BPI-SF selbst sowie die verschiedenen BPI-basierten Schmerz-Auswertungen sind validiert und im Bereich der Onkologie implementiert. Eine Akzeptanz des Fragebogens als relevantes Instrument zur Schmerzmessung wurde durch das IQWiG sowie den G-BA bereits in anderen Nutzenbewertungen bestätigt. [Atkinson 2010, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009b, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018, Sandblom 2004]

Fatigue

Beim *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P)-Fragebogen, bestehend aus fünf Domänen, handelt es sich um einen international verwendeten Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Prostatakarzinom-Behandlung unterziehen. [Esper 1997] Eine detaillierte Beschreibung des Fragebogens kann der Beschreibung zur Patientenrelevanz des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ entnommen werden.

Der Endpunkt „Fatigue“ ist gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch von Enzalutamid vom 10.08.2017 (Beratungsanforderung 2017-B-107) als patientenrelevanter Endpunkt zur Morbidität anerkannt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a]

In der Studie PROSPER war das Symptom „Fatigue“ nicht im statistischen Analyseplan präspezifiziert. Folglich wurde der Endpunkt „Fatigue“ *post hoc* über die Frage 1 „*I have a lack of energy*“ der Dimension „Körperliches Wohlbefinden“ des FACT-P definiert. Hohe Werte sind gleichbedeutend mit einer größeren Beeinträchtigung durch eine Fatigue.

EQ-5D VAS

Bei dem *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L) handelt es sich um ein standardisiertes, krankheitsübergreifendes, patientenrelevantes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes, welches bereits mehrfach in Nutzenbewertungsverfahren herangezogen wurde. Das Messinstrument besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; *Visual Analogue Scale*). Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“ „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Im zweiten Teil quantifizieren die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer VAS, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht. [van Reenen 2015] Für das vorliegende Dossier wurde nur die EQ-5D VAS als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

Für die EQ-5D VAS liegt eine *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) zur Einschätzung der klinischen Relevanz vor. Diese beträgt je nach Verfahren (ankerbasiert bzw. distributionsbasiert) in der Validierungsstudie von Pickard et al. aus dem Jahr 2007 7 mm oder 10 mm. [Pickard 2007] Folglich wird die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS anhand beider MCIDs (7 und 10 mm) beurteilt.

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde einschließlich der MCIDs von 7 bzw. 10 mm bereits in den Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu Osimertinib (IQWiG-Berichte – Nr. 527; Auftrag: A17-20) und Pembrolizumab (IQWiG-Berichte – Nr. 509; Auftrag: A17-06)

vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen sowie vom G-BA in seinem zugehörigen Beschluss zu Pembrolizumab als patientenrelevant anerkannt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017c, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017b]

Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25

Die Symptomatik wurde mittels des validierten krankheitsspezifischen Fragebogens *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25, welcher dem krankheitsübergreifenden Fragebogen EORTC QLQ-C30 angegliedert ist und speziell der Erhebung von Männern mit Prostatakarzinom dient, erhoben. Die Patienten schätzen selbst anhand von 25 *Items* ihren derzeitigen Schmerzzustand ein. Sie beantworten Fragen in Bezug auf die Blasenentleerung, Leichtigkeit und Häufigkeit der Blasenentleerung (Miktionsbeschwerden), sowie Beschwerden der Darmfunktion und anderen Problemen während der letzten Woche sowie darüber hinaus noch fünf Fragen hinsichtlich der Gewichtsabnahme bzw. -zunahme und dem sexuellen Interesse und vier Fragen zur sexuellen Aktivität innerhalb der letzten vier Wochen. Innerhalb jeder Dimension konnten die Patienten zwischen vier Antwortmöglichkeiten (*Likert*-Skala 1-4) wählen, welche den Intensitätsgrad erfasste (überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich stark, sehr stark). [Chu 2014, van Andel 2008]

Die angegebenen Ergebnisse der einzelnen Fragen werden zur Auswertung jeweils mittels linearer Transformation in Werte von 0–100 überführt. Während eine hohe Punktzahl in den Funktionsskalen mit einer positiven Ausprägung behaftet ist, muss bei den Symptomskalen genau die umgekehrte Interpretationsweise angewendet werden. [Aaronson 1993]

Der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-PR25 beinhaltet die Symptome „Miktionsbeschwerden“, „Darmfunktion“, „Nebenwirkung der Hormontherapie“ und „Inkontinenzhilfe“.

Für die Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 liegt keine validierte *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) in der Literatur vor. Aus diesem Grund wurde eine skalenindividuelle MCID auf Basis der Methode von 0,5 x Standardabweichung basierend auf den Daten der PROSPER-Studie hergeleitet:

- Miktionsbeschwerden (8 items): MCID ≥ 9 Punkte
- Darmfunktion (4 items): MCID ≥ 4 Punkte
- Nebenwirkung der Hormontherapie (6 items): MCID ≥ 6 Punkte
- Inkontinenzhilfe (1 item): MCID ≥ 15 Punkte

Die Beurteilung sowohl der Symptomatik als auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die betroffenen Patienten ist von hoher Bedeutung für die Bewertung eines neuen Arzneimittels, so auch insbesondere im Erkrankungsstadium des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinoms. Da die Erkrankung in diesem Stadium nicht mehr kurativ, sondern nur erhaltend behandelt werden kann, sind die Aufrechterhaltung des guten Gesundheitszustandes und die Hinauszögerung der Verschlechterung der Symptomatik wichtige Therapieziele.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des validierten, multidimensionalen Patientenfragebogen *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P) Version 4 erhoben. Das Messinstrument besteht aus 27 Kernfragen, welche auf vier Domänen (körperliches, familiäres/soziales, emotionales Wohlbefinden und Funktionalität) verteilt sind. Eine fünfte Domäne besteht aus 12 Fragen zu krankheitsspezifischen Symptomen. Die Patienten bewerten auf einer Skala von 0 bis 4 (0 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft sehr zu), inwieweit die jeweiligen Aussagen auf sie zutreffen. Die Fragen der ersten vier Domänen betreffen generell Patienten mit einer Krebserkrankung, welche den FACT-G-Fragebogen (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) ergeben. Die Summe der vergebenen Punkte ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-G. Die Fragen der fünften Domäne, der Prostatakarzinom-Subskala, richten sich speziell an Prostatakarzinom-Patienten. Die Summe der vergebenen Punkte aller fünf Domänen ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-P. Für die Version 3 des FACT-P wurde die initiale Validierung vorgenommen und auch die Version 4 des FACT-G gilt als validiert. [Esper 1997, Webster 1999] Der Fragebogen zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung. [Cella 2009] Die derzeit verfügbare und in der Studie PROSPER eingesetzte Version 4 des FACT-P ist die am besten validierte Version für die Anwendung in der Forschung und klinischen Praxis. [Cella 2012] Die Validität der Version 4 des FACT-P Fragebogens wurde zudem seitens des IQWiG und G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung zu Enzalutamid – neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, vor Chemotherapie (Vorgangsnummer 2015-01-01-D-146) bestätigt. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015a]

Vom G-BA wurde zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in seiner finalen Niederschrift vom 10. August 2017 (Beratungsanforderung 2017-B-107) der krankheitsspezifische Fragebogen FACT-P empfohlen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a]

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wurden die nachfolgenden MCIDs je Dimension herangezogen: [Cella 2009]

- FACT-G Gesamtscore: MCID ≥ 7 Punkte
- FACT-P Gesamtscore: MCID ≥ 10 Punkte
- Subskalen zum Wohlbefinden und zur Funktionalität: MCID ≥ 3 Punkte

Der G-BA erkennt die MCIDs für den FACT-P Gesamtscore (Änderung um mindestens 10 Punkte), die prostatakarzinom-spezifischen Subskalen sowie die Subskalen des FACT-G (Änderung jeweils um mindestens 3 Punkte) an. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25

Neben dem FACT-P wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der PROSPER-Studie anhand des validierten Fragebogens EORTC QLQ-PR25 erhoben. Eine Beschreibung des Fragebogens findet sich unter dem Endpunkt „Symptomatik“.

Der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-PR25 beinhaltet die Funktionsskalen „Sexuelle Aktivität“ und „Sexualfunktion“.

Da für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 keine validierte (MCID) in der Literatur vorliegt, wurde eine skalenindividuelle MCID auf Basis der Methode von 0,5 x Standardabweichung hergeleitet:

- Sexuelle Aktivität (2 items): MCID ≥ 10 Punkte
- Sexualfunktion (4 items): MCID ≥ 12 Punkte

Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch von Enzalutamid (Beratungsanforderung 2017-B-107) am 10. August 2017 wird der EORTC QLQ-PR25 als geeignet eingeschätzt, die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Prostatakarzinom-Patienten zu erfassen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a]

Sicherheit

Der patientenrelevante Endpunkt „Sicherheit“ beinhaltet die nachfolgenden Parameter:

- Unerwünschte Ereignisse (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)
- Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)
- Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind (inkl. progressionsbereinigter Auswertung)

Ergänzend werden die unerwünschten Ereignisse auch nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) dargestellt. Als Selektionskriterium wurden unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in einer der beiden Behandlungsgruppen sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 0,5 %), unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 und Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % in einer Behandlungsgruppe identifiziert. Von diesen wurden lediglich diejenigen unerwünschten Ereignisse in die Nutzenbewertung eingeschlossen und dargestellt, bei denen sich auffällige Unterschiede (Signifikanzen) zwischen den Behandlungsgruppen zeigten. Die Selektion bzw. Inzidenzen der individuellen unerwünschten Ereignisse entsprechen dabei den gewählten Inzidenzen innerhalb der PROSPER-Studie. Dieses Vorgehen entspricht dem des IQWiG in vorherigen Nutzenbewertungen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015a, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015b]

Zusätzlich wurden noch ergänzend die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) gemäß statistischem Analyseplan der PROSPER-Studie dargestellt. Berücksichtigt werden muss, dass diese eine Vorselektion an Ereignissen darstellen, welche ein potentiell häufigeres Auftreten unter Enzalutamid aufweisen können. Daher ist eher mit einem höheren Auftreten an UEBIs unter der Studienmedikation Enzalutamid als in der Vergleichstherapie zu rechnen und anhand dieser Auswertungen lassen sich alleine keine systematischen Aussagen über den Unterschied in der Sicherheit zwischen Enzalutamid und der Vergleichstherapie treffen.

Die Patientenrelevanz rührt daher, dass unerwünschte Wirkungen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten darstellen, der zu Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d]

Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Die Einordnung in die Nutzenkategorien erfolgte auf der Basis folgender Bewertungsschemata:

- Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) [Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017]
- Methodenpapier 5.0 des IQWiG (Tabelle 15: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d]

Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

Der Begriff „Nutzen“ wird in der AM-NutzenV als der „patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ bestimmt (AM-NutzenV § 2, Absatz 3). „Zusatznutzen“ ist der „qualitativ oder quantitativ“ höhere Nutzen „als der Nutzen, den die zweckmäßige Vergleichstherapie aufweist“ (AM-NutzenV § 2, Absatz 4). Ausmaß und therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens werden „unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung gegenüber dem Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ quantifiziert (AM-NutzenV § 5, Absatz 7). Ein *erheblicher* Zusatznutzen wird nach der Verfahrensordnung des G-BA als „nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Zusatznutzens im Sinne von § 2 Absatz 3“ verstanden. Aufgeführt werden hier „die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, die langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“. Die Kategorie „*beträchtlich*“ liegt vor, wenn „eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patienten und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“. Ein *geringer* Zusatznutzen liegt vor, wenn eine „bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens“ erreicht wird (hierzu zählen nach § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV die „Verbesserung des Gesundheitszustands, (…)Verkürzung der Krankheitsdauer, (…) Verlängerung des Überlebens, (…) Verringerung von Nebenwirkungen oder (…) Verbesserung der Lebensqualität“) sowie „insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen.“ Die AM-NutzenV macht keine quantitativen Angaben zur Operationalisierung dieser Einstufung.

IQWiG Bewertungsschema

Das Bewertungsschema des IQWiG aus dem aktuellen Methodenpapier 5.0 ermöglicht hingegen die systematische Bewertung eines Arzneimittels. Die Zusatznutzenbewertung von Enzalutamid ist an diesem Bewertungsschema ausgerichtet.

		Zielgrößenkategorie		
		Gesamt-mortalität	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekompli-kationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität[a]	Nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen
Ausmaßkategorie	Erheblich	0,85	0,75 und Risiko ≥ 5 %[b]	nicht besetzt
	Beträchtlich	0,95	0,90	0,80
	Gering	1,00	1,00	0,90

a: Voraussetzung ist wie für alle patientenberichtete Endpunkte die Verwendung eines validierten bzw. etablierten Instruments sowie eines validierten bzw. etablierten Responsekriteriums.
b: Risiko muss für mindestens eine der beiden zu vergleichenden Gruppen mindestens 5 % betragen.

Abbildung 1: Inferenzstatistische Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) für relative Effektmaße [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d]

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

---

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Meta-Analysen konnten nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie vorlag.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Angaben zu geplanten Sensitivitätsanalysen werden im Studienbericht der Studie PROSPER gemacht:

Metastasen-freies Überleben (MFS)

Die Robustheit des Ergebnisses des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ wurde anhand der nachfolgenden präspezifizierten Sensitivitätsanalysen dargelegt:

1. Es wurden auch Progressionen nach alternativen Therapien als Ereignis gewertet. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten *log-rank* Tests bewertet.

2. Jeglicher Todesfall, einschließlich derer, die mehr als 112 Tage nach Beendigung der Studienmedikation aufgetreten sind, wurde als Ereignis gewertet. Die Sensitivitätsanalyse war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Tag einer radiographischen Progression (beurteilt anhand des verblindeten, unabhängigen zentralen radiologischen Review [BICR]) oder Tod, je nachdem was vorher eintrat. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten *log-rank* Tests bewertet.

3. Beurteilung des Einflusses von antineoplastischen Therapien durch Zensierung derjenigen Patienten, welche eine antineoplastische Therapie ohne Nachweis einer Metastasierung erhalten haben. Die Zensierung der Patienten fand an der letzten verfügbaren Visite mit adäquater radiographischer Beurteilung vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie statt.

4. Auswertung des Metastasen-freien Überlebens auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt. Die Definition des MFS sowie die Zensierungsregel waren dabei konsistent zu derer

der Primäranalyse. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten *log-rank* Tests bewertet. Darüber hinaus wurde die Konkordanz- und Diskordanzrate zwischen der Bewertung durch das BICR und den Prüfarzt unter Verwendung des radiographischen Metastasenstatus nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.

5. Beurteilung des Einflusses einer klinischen Verschlechterung für Patienten, welche die Studienmedikation primär aufgrund eines unerwünschten Ereignisses – definiert durch den Prüfarzt – und vor Protokoll-definiertem Nachweis einer radiographischen Verschlechterung abgebrochen haben. Der Abbruch aufgrund von UE wurde als klinische Progression betrachtet und für das Datum eines solchen Ereignisses wurde das Datum des Abbruches der Studienmedikation herangezogen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten *log-rank* Tests bewertet.

Neben den präspezifizierten Sensitivitätsanalysen für das Metastasen-freie Überleben (MFS) wurden für die vorliegende Nutzenbewertung noch bei zwei weiteren Endpunkten Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die beiden nachfolgend aufgeführten Sensitivitätsanalysen werden im entsprechenden Endpunktabschnitt dargestellt. Die Methodik war dabei identisch zur Methodik der Primäranalyse.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

1. Auch die bis zur Datenauswertung aufgetretenen Todesfälle wurden als Ereignis gewertet.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

1. Auch die bis zur Datenauswertung aufgetretenen Todesfälle wurden als Ereignis gewertet.

Während im Falle des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ die Sensitivitätsanalyse dem *a priori* definierten Endpunkt „Chemotherapie-freies Überleben“ entspricht, wurde die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ *post hoc* definiert.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, welche die Effekte beeinflussen könnten, untersucht. Effektmodifikatoren konnten direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) oder Spezifika der Behandlungen oder der Komedikation sein. Im Unterschied zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen und unterschiedlicher Behandlung aufzudecken.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Subgruppen können dabei in zwei Gruppen eingeteilt werden:

- *a priori* definierte Subgruppenanalysen
- *post hoc* definierte Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie PROSPER *a priori* definiert:

Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“:

- PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)
- Gebrauch von auf Knochenzielgerichtete Substanzen zu Studienbeginn (ja vs. nein)
- Alter bei Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- *ECOG-Performance-Status* (0 vs. 1) zu Studienbeginn
- Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)
- *Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose
- PSA-Wert bei Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)

Sicherheitsendpunkte („unerwünschte Ereignisse“, „unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ und „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“):

- Auswertungszeitraum nach Initiierung der Studienmedikation (≤ 60 Tage, ≤ 180 Tage, ≤ 365 Tage, > 365 Tage)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre, < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- *Body Mass Index* (BMI) zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)
- Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (ja vs. nein)

Um die Anforderungen der Verfahrensordnung bzgl. der Auswertung von Subgruppen zu berücksichtigen, wurden für alle Endpunkte (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit), sofern noch nicht *a priori* berechnet, zusätzlich folgende Analysen *a posteriori* durchgeführt:

- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
- *Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)

Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

In der Studie PROSPER war eine Altersunterteilung < 75 vs. ≥ 75 Jahre *a priori* im statistischen Analyseplan (SAP) definiert worden. Jedoch werden im Studienbericht nicht alle Endpunkte im Hinblick auf mögliche Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen dargestellt. Aus diesem Grund wird die *a priori* definierte Subgruppe im vorliegenden Dossier über alle berichteten Endpunkte komplettiert.

Gleason Score (≤ 7 vs. ≥ 8)

Der *Gleason Score* gehört neben der *Tumor*/*Nodes*/*Metastases* (TNM) - Klassifikation und dem PSA-Wert zu den wichtigsten Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom und dient der Beurteilung feingeweblichen Materials nach einer Prostata-Stanzbiopsie. Die Einteilung erfolgt in fünf Graden, entsprechend eines *Gleason Scores* ≤ 6, 3 + 4 = 7, 4 + 3 = 7, 8 sowie 9–10. Darüber hinaus lassen sich anhand des Wertes drei Risikogruppen ableiten. Die Werte < 7 und 7 stehen dabei für ein geringes bzw. mittleres Risiko, ein Wert ≥ 8 für ein hohes Risiko. [D'Amico 1998, Pierorazio 2013, Wirth 2018]

In Anlehnung an die deutsche S3-Leitlinie von Wirth et al. erschien eine Differenzierung zwischen einem *Gleason Score* ≤ 7 (geringes bis mittleres Risiko) und ≥ 8 (hohes Risiko) daher sinnvoll und wurde in den *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen als Trennwert herangezogen. [Wirth 2018]

Eine alternative Heranziehung des *ECOG-Performance-Status* zur Einteilung für die Krankheitsschwere war nicht sinnvoll, da in der Studie PROSPER nur Patienten mit einem *ECOG*-Status von 0 bis 1 (ohne ≥ 2) eingeschlossen waren.

Berechnungsmethoden Interaktionsterme bei Subgruppen

Für die Subgruppenauswertung der *Time-to-Event*-Endpunkte erfolgte gemäß Studienprotokoll eine Regressionsanalyse mittels eines unstratifizierten *Cox Proportional Hazard Model*. Der p-Wert basierte auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test. Der Berechnung des Interaktions-p-Wertes lag ein unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell je Subgruppenanalyse mit der Behandlung und der Subgruppenvariablen und deren Interaktionseffekt als Kovariate zugrunde. Grafisch werden die Auswertungen zudem durch Kaplan-Meier-Plots ergänzt.

Für das Relative Risiko wurde ein Probit-Regressionsmodell für die Subgruppenanalysen zugrunde gelegt und der Interaktions-p-Wert mit demselben Modell unter Berücksichtigung der Subgruppenvariablen sowie des Interaktionseffektes berechnet. Hinsichtlich der *Odds Ratio* wurde ein logistisches Regressionsmodell herangezogen, ebenfalls unter Berücksichtigung der Subgruppenvariablen sowie des Interaktionseffektes bei Berechnung des Interaktions-p-Wertes. Eine Berechnung der absoluten Risikoreduktion fand anhand eines binomialen Regressionsmodells statt. Der Interaktions-p-Wert wurde mittels eines Breslow-Day Testes berechnet. Der Breslow-Day Test ist ein Standardtestverfahren zur Ermittlung eines Therapieunterschiedes zwischen zwei Studienarmen. Er ist weitverbreitet sowie direkt aus der SAS Prozedur PROC FREQ ableitbar. Allerdings reagiert er sehr empfindlich bei Vorkommen von Null Ereignissen, sodass eine Berechnung eines Effektschätzers häufig nicht möglich ist.

Für Suppengruppenanalysen der kontinuierlichen Endpunkte kam ein MMRM-Modell unter Einbeziehung der gleichen Variablen wie auf Hauptebene zum Einsatz. Der Interaktions-p-Wert wurde berechnet, indem dem Modell die Variable „Subgruppe“ nach Behandlungsinteraktion hinzugefügt wurde.

Neben dem Gesamteffekt wurden bei einem positiven Interaktionstest mit einem p-Wert von ≤ 0,05, gemäß aktuellem Methodenpapier 5.0 [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d], auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet und die jeweiligen Kaplan-Meier Plots dargestellt. Zudem werden analog zu vorherigen Nutzenbewertungen lediglich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn in mindestens einer dieser Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied besteht und ein relevanter Effekt vorliegt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017a]

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
MDV3100-14 (PROSPER)	ja	ja	abgeschlossen	Beginn: 26.11.2013 *Data Cut-Off:* 28.06.2017	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation 2. Placebo + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation
MDV3100-09 (STRIVE)	ja	ja	abgeschlossen	24 Monate	1. Enzalutamid 160 mg 2. Bicalutamid 50 mg
9785-CL-0003	nein	ja	abgeschlossen	58 Tage	1. Enzalutamid Kapsel 160 mg 2. Enzalutamid Tablette 160 mg
9785-MA-3051	nein	ja	laufend	36 Monate	1. Enzalutamid 160 mg → Flutamid 375 mg 2. Flutamid 375 mg → Enzalutamid 160 mg
OCUU-CRPC	nein	ja	laufend	39 Monate	1. Enzalutamid 160 mg 2. Flutamid 125 mg

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 geben den Stand zum 04./05.10.2018 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MDV3100-09 (STRIVE)	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Bicalutamid)
9785-CL-0003	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Enzalutamid Tablette)
9785-MA-3051	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Flutamid)
OCUU-CRPC	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Flutamid)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

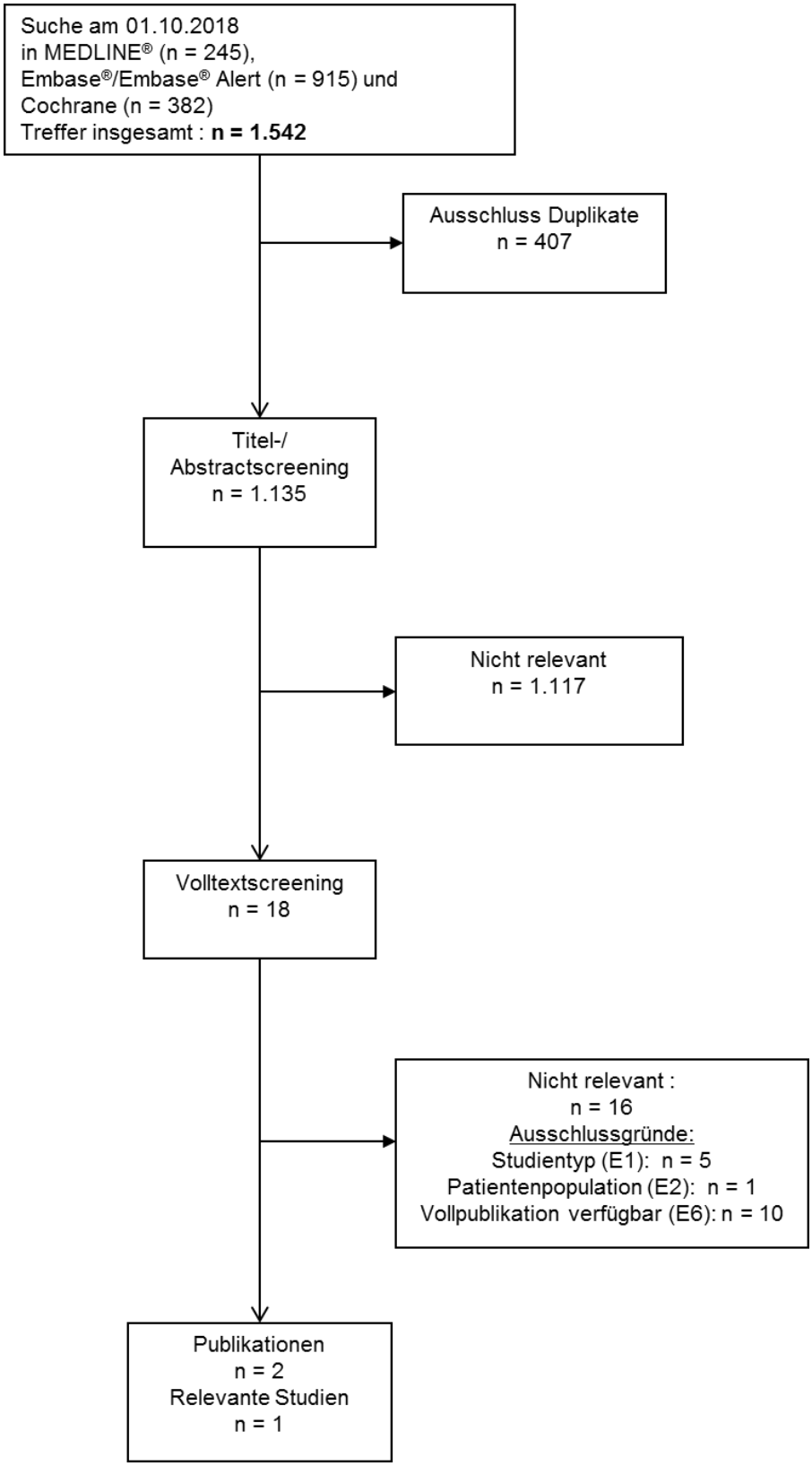

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in den bibliographischen Datenbanken (Cochrane Library, MEDLINE®, Embase®/Embase®Alert) am 01.10.2018 ergab 1.542 relevante Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (407) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (1.135), wurden insgesamt 18 Publikationen im Volltext gesichtet. Hiervon wurden 16 Publikationen ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium E1 (Studientyp (Design); 5), das Einschlusskriterium E2 (Patientenpopulation; 1) bzw. das Einschlusskriterium E6 (Vollpublikation verfügbar; 10) verletzten. Somit liegen zwei relevante Publikationen, zugehörig zu einer Studie, vor.

Studie PROSPER

Publikationen (alphabetisch geordnet)

Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378(26): 2465-2474. [Hussain 2018]

Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02003924. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER) [online]. Stand: 28.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018. [Pfizer 2018a]

Publikationen von Abstracts/Postern zur Studie PROSPER (alphabetisch geordnet, ausgeschlossen, da keine Volltexte vorliegen):

1. Gurney, H., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. Prosper: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01620118/full https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajco.12990. 2018. [Gurney 2018]

2. Heidenreich, A., Sternberg, C., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. European Urology, Supplements 2014; 13(5): 130. [Heidenreich 2014]

3. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D., Heidenreich, A. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. Journal of Clinical Oncology 2014; 32(15). [Hussain 2014]

4. Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K. PROSPER: A phase 3, randomized, double–blind, placebo–controlled study of enzalutamide in men with non–metastatic castration–resistant prostate cancer. CUA Annual Meeting Abstracts 2018 [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01620667/full. 2018. [Saad 2018a]

5. Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P., Shore, N. et al. PROSPER: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01620721/full. 2018. [Saad 2018b]

6. Saad, F., Penson, D., Attard, G., Hussain, M., Sternberg, C. et al. Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castrationresistant prostate cancer: prosper study results [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01569035/full. 2018. [Saad 2018c]

7. Shore, N., Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P. et al. The prosper trial: chemotherapy-related endpoints in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01569066/full. 2018. [Shore 2018]

8. Sternberg, C., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. et al. Prostate-specific antigen (PSA) response in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) treated with enzalutamide (ENZA): results from PROSPER [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01572911/full. 2018. [Sternberg 2018]

9. Stockler, M. R., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2018; 14: 53-54. [Stockler 2018]

10. Tombal, B., Hussain, M., Penson, D., Attard, G., Sternberg, C. et al. Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: baseline data from the PROSPER trial [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01572905/full. 2018. [Tombal 2018]

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**
PROSPER	**ClinicalTrials.gov:** NCT02003924 [Pfizer 2018a] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2012-005665-12 [Medivation 0000a] **ICTRP Search Portal:** KCT0001047 [Novotech Asia Korea 2018] EUCTR2012-005665-12-SE [Medivation 2018b] DRKS00008798 [Medivation 2018a] NCT02003924 [Pfizer 2018b] **PharmNet.Bund:** 2012-005665-12 [Medivation 0000b]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registerrecherche in den Studienregistern (*EU Clinical Trials*, *ICTRP Search Portal*, *ClinicalTrials.gov* und PharmNet.Bund) wurde am 04.10.2018 sowie für PharmNet.Bund einen Tag später am 05.10.2018 durchgeführt, da die Webseite am 04.10.2018 nicht erreichbar war.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert (*Vergleichsgruppe), zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PROSPER	ja	ja	nein	ja [Medivation Inc. 2017a]	**ja** **ClinicalTrials.gov:** NCT02003924 [Pfizer 2018a] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2012-005665-12 [Medivation 0000a] **ICTRP Search Portal:** KCT0001047 [Novotech Asia Korea 2018] EUCTR2012-005665-12-SE [Medivation 2018b] DRKS00008798 [Medivation 2018a] NCT02003924 [Pfizer 2018b] **PharmNet. Bund:** 2012-005665-12 [Medivation 0000b]	ja [Hussain 2018]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-bericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. *Vergleichsgruppe: Placebo + Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivationstherapie (operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga)						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
PROSPER	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, multinational, Phase-III-Studie	Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom	Insgesamt wurden 1.401 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. 1. Enzalutamid + ADT (N = 933); 2. Placebo + ADT (N = 468)	11/2013 – 06/2017 (Datenschnitt: Finale Analyse des primären Endpunktes Metastasen-freies Überleben sowie 1. Interimsanalyse für das Gesamtüberleben) *Screening*: Woche -4 bis -1 (28 Tage). *Behandlung:* Die Studien-medikation wurde bis zum Auftreten einer Krankheits-progression, der Einleitung einer zytotoxischen Chemo-therapie, Androgenrezeptor-Inhibitoren, Präparaten in klinischer Untersuchung oder *Lost to Follow-up* fortgesetzt. Darüber hinaus konnte die Einnahme der Studienmedikation aufgrund von unerwünschten Ereignissen, non-Compliance sowie auf Wunsch der Patienten permanent abgebrochen werden. *Sicherheits-Nachbeobachtung:* Ungefähr 30 Tage nach	26.11.2013 – 28.06.2017 Die Studie wurde in 32 Ländern und an 254 Studienzentren durchgeführt. (USA, Kanada, Österreich, Belgien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Russland, Serbien, Slowakei, Spanien, Schweden, Türkei, Ukraine, Großbritannien, Australien, Neuseeland, China, Hong Kong, Korea, Malaysia, Singapur, Taiwan, Thailand, Argentinien, Brasilien und Chile)	**Primärer Endpunkt:** Metastasen-freies Überleben **Sekundäre Endpunkte:** • Gesamt-überleben • PSA • Zeit bis zum Beginn einer neuen antineo-plastischen Therapie • Zeit bis zur Schmerz-progression • Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie • Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 • Gesundheits-

	Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte eine Sicherheits-Nachbeobachtung. Bei Patienten, die eine neue antineoplastische Therapie erhielten und die Umstellung früher als 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation erfolgte, wurde die Sicherheits-Nachbeobachtung umgehend vor der Umstellung der Medikation vorgenommen. *Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen):* Alle Patienten werden hinsichtlich des Überlebens, neuer antineoplastischen Therapien zur Behandlung des Prostatakarzinoms, Opiate, skelettale Ereignisse, und Behandlungen für eine lokalregionäre Progression beobachtet. Darüber hinaus wurden für die Patienten, welche die Nachbeobachtungsvisite in der Klinik durchführten, die Fragebögen des BPI-SF, FACT-P, EQ-5D-5L und EORTC QLQ-PR25 erhoben.	bezogene Lebensqualität (FACT-P, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-PR25) • Sicherheit
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: *Brief Pain Inventory Short-Form;* EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D-5L: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale;* FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;* PSA: Prostataspezifisches-Antigen; RCT: *Randomized Controlled Trial*		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Enzalutamid**	**Vergleichsgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
PROSPER	Enzalutamid 160 mg pro Tag (4 Kapseln je 40 mg) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga)	Placebo (4 Kapseln täglich) + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (definiert als operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit LHRH-Analoga)	*Vorbehandlung:* Alle Medikationen, die innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung eingenommen wurden sowie jegliche Medikationen, die während der Studie für den chronischen bzw. zwischenzeitlichen Gebrauch verschrieben wurden (oder auch Dosisadjustierungen dieser Medikamente), wurden im *Case Report Form* (CRF) festgehalten. Die Behandlung mit Bisphosphonaten oder Denosumab waren erlaubt, wenn diese mindestens vier Wochen vor Studieneinschluss initiiert wurden und sollten während der Studie fortgesetzt werden. Zusätzlich zu den vorangegangenen Therapien, welche gemäß Protokoll als Ausschlusskriterien definiert waren, waren die folgenden Wirkstoffklassen innerhalb von vier Wochen vor Tag 1 verboten: • Hormontherapie (z. B. Androgenrezeptor-Inhibitoren, 5α-Reduktase-Inhibitoren) oder eine biologische Therapie für das Prostatakarzinom • in der klinischer Prüfung befindliche Wirkstoffe *Begleitmedikation:* Begleitmedikationen wurden beim *Screening* und zu jeder Visite erhoben und im CRF erfasst. War der Gebrauch jeglicher Medikation durch ein unerwünschtes Ereignisses bedingt, so wurde das unerwünschte Ereignis im CRF und in der Patientenakte protokolliert. Die Initiierung von Bisphosphonaten oder anderer knochengerichteter Wirkstoffe, wie Denosumab, war während der Studie vor Entwicklung von Knochenmetastasen nicht erlaubt; jedoch sollte die Behandlung mit diesen Wirkstoffen während der Studie fortgesetzt werden, wenn diese mindestens vier Wochen vor Studieneinschluss begonnen wurden und die Dosierung stabil gehalten werden. Die Supplementierung von Calcium und Vitamin D wurde unterstützt.

	Den Prüfärzten wurde stark davon abgeraten vor radiographischer Progression die Studienmedikation der Patienten abzubrechen und/oder eine neue Behandlung für das Prostatakarzinom einzuleiten. Die Initiierung der folgenden Therapien führte zu permanentem Abbruch der Studienmedikation: • zytotoxische Chemotherapie • Androgenrezeptor-Inhibitoren • in der klinischer Prüfung befindliche Wirkstoffe Die begleitende Gabe von Wirkstoffen, die die Schwelle an Krampfanfällen senken, war erlaubt, da der Gebrauch dieser Medikationen nicht in der andauernden Phase-III-Studie PREVAIL eingeschränkt war; jedoch sind Krampfanfälle eine bekannte Nebenwirkung von Enzalutamid. Enzalutamid ist ein starker Induktor von Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und ein moderater Induktor von CYP2C9 und CYP2C19. Der Gebrauch von Enzalutamid mit Medikamenten, die ein enges therapeutisches Fenster aufweisen, und über CYP3A4 (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Chinidin, Sirolimus und Tacrolimus), CYP2C9 (z. B. Phenytoin, Warfarin) und CYP2C19 (z. B. S-Mephenytoin) metabolisiert werden, wurden – wenn möglich – vermieden, da Enzalutamid möglicherweise deren Exposition vermindern würde. Konnte eine Komedikation mit Warfarin nicht vermieden werden, so wurde ein *International Normalized Ratio* (INR) Monitoring durchgeführt. Eine Komedikation mit starken CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) wurde ebenso versucht zu vermeiden. Konnte diese nicht vermieden werden, wurde die Dosis von Enzalutamid auf 80 mg täglich bis zum Absetzen des CYP2C8-Inhibitors reduziert. Eine Komedikation mit starken oder moderaten CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Rifampin) kann möglicherweise die Plasmaexposition mit Enzalutamid verändern und wurde ebenfalls – wenn möglich – vermieden. Die Selektion einer Begleitmedikation mit keinem oder einem minimalen CYP2C8-Inhibitor wurde empfohlen. Eine Abweichung von diesen Leitlinien sollte nur bei äußerster Notwendigkeit zum Wohlbefinden des Patienten erfolgen. Der

	medizinische Monitor war in Kenntnis zu setzen, um die Tauglichkeit des Patienten zur Fortführung der Studienmedikation zu beurteilen. Tabelle 4-14 zeigt die Begleitmedikationen, die bei mehr als 5 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe verabreicht wurden.
CRF: *Case Report Form*; CYP: Cytochrom; INR: *International Normalized Ratio*; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-*Releasing*-Hormon	

Tabelle 4-14: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Behandlungsarms während der Studie erhielten (*Safety*-Population)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid (N = 930)**	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	911 (98,0 %)	454 (97,6 %)
Medikamente des Renin-Angiotensin-Systems	467 (50,2 %)	245 (52,7 %)
Losartan	71 (7,6 %)	35 (7,5 %)
Ramipril	63 (6,8 %)	31 (6,7 %)
Enalapril	48 (5,2 %)	23 (4,9 %)
Analgetika	349 (37,5 %)	147 (31,6 %)
Paracetamol	251 (27,0 %)	96 (20,6 %)
Antibiotika (systemische Gabe)	252 (27,1 %)	122 (26,2 %)
Ciprofloxacin	33 (3,5 %)	33 (7,1 %)
Antiinflammatorische und antirheumatische Wirkstoffe	219 (23,5 %)	82 (17,6 %)
Ibuprofen	62 (6,7 %)	18 (3,9 %)
Diclofenac	50 (5,4 %)	17 (3,7 %)
Antithrombotische Medikamente	391 (42,0 %)	165 (35,5 %)
Acetylsalicylsäure	249 (26,8 %)	116 (24,9 %)
Clopidogrel	55 (5,9 %)	16 (3,4 %)
ß-Blocker	235 (25,3 %)	108 (23,2 %)
Metoprolol	84 (9,0 %)	39 (8,4 %)
Bisoprolol	67 (7,2 %)	32 (6,9 %)
Calcium-Kanal Blocker	238 (25,6 %)	122 (26,2 %)
Amlodipin	143 (15,4 %)	74 (15,9 %)
Diuretika	191 (20,5 %)	73 (15,7 %)
Furosemid	81 (8,7 %)	27 (5,8 %)
Hydrochlorothiazid	54 (5,8 %)	30 (6,5 %)
Protonenpumpeninhibitoren	269 (28,9 %)	132 (28,4 %)
Omeprazol	85 (9,1 %)	48 (10,3 %)
Pantoprazol	81 (8,7 %)	30 (6,5 %)
Esomeprazol	42 (4,5 %)	24 (5,2 %)
Medikamente für Knochenerkrankungen	103 (11,1 %)	47 (10,1 %)
Denosumab	51 (5,5 %)	25 (5,4 %)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid (N = 930)**	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Antidiabetika	176 (18,9 %)	85 (18,3 %)
Metformin	126 (13,5 %)	60 (12,9 %)
Endokrine Therapie	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 %)
Lipidsenker	398 (42,8 %)	177 (38,1 %)
Atorvastatin	144 (15,5 %)	76 (16,3 %)
Simvastatin	121 (13,0 %)	48 (10,3 %)
Rosuvastatin	66 (7,1 %)	29 (6,2 %)
Mineralstoffe	273 (29,4 %)	111 (23,9 %)
Calcium	112 (12,0 %)	53 (11,4 %)
Unspezifizierte pflanzliche oder traditionelle Arzneimittel	108 (11,6 %)	45 (9,7 %)
Unspezifizierte pflanzliche Arzneimittel	48 (5,2 %)	24 (5,2 %)
Urologika	200 (21,5 %)	136 (29,2 %)
Tamsulosin	104 (11,2 %)	89 (19,1 %)
Vitamine	265 (28,5 %)	120 (25,8 %)
Vitamin D Nos	104 (11,2 %)	46 (9,9 %)
Cholecalciferol	84 (9,0 %)	34 (7,3 %)
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; Nos: *National Osteoporosis Society*		

In den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 4-15 – Tabelle 4-22) sind die demographischen Spezifika sowie die Krankheitscharakteristika für die Studie PROSPER auf Ebene der Studienpopulation sowie für die Subgruppen zusammengestellt. Anschließend werden diese zusammenfassend beschrieben und die Ausgewogenheit der Behandlungsarme beurteilt.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Region** **1. Nordamerika** **2. Europa** **3. Rest der Welt** **n (%)**	***Gleason Score* bei Diagnose** **n (%)**	***ECOG-Performance-Status* bei Studienbeginn** **(0, 1, ≥2)** **n (%)**	**PSA-Verdopplungszeit in Monate** **n (%)**
PROSPER Enzalutamid	933	73,8 (7,8) 74,0 50,0 95,0	1. 141 (15,1) 2. 458 (49,1) 3. 334 (35,8)	2-4: 21 (2,3) 5-7: 491 (52,6) 8-10: 381 (40,8) unbekannt: 40 (4,3)	Status 0: 747 (80,1) Status 1: 185 (19,8) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,1)	< 6: 715 (76,6) ≥ 6: 217 (23,3) fehlend: 1 (0,1)
PROSPER Vergleichs-gruppe	468	72,9 (7,6) 73,0 53,0 92,0	1. 63 (13,5) 2. 232 (49,6) 3. 173 (37,0)	2-4: 12 (2,6) 5-7: 230 (49,1) 8-10: 207 (44,2) unbekannt: 19 (4,1)	Status 0: 382 (81,6) Status 1: 85 (18,2) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,2)	< 6: 361 (77,1) ≥ 6: 107 (22,9) fehlend: 0 (0,0)

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen nach medizinischer Vorgeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung n (%)**	**Zeit von der initialen Diagnose oder der ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung (Monate)** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl an vorherigen Prostatakarzinom-Behandlungen n (%)**	**Anzahl an vorherigen Hormontherapien n (%)**	**Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom**
PROSPER Enzalutamid	933	ja: 191 (20,5) nein: 742 (79,5)	99,1 (57,3) 90,4 2,2 381,8	0: 32 (3,4) 1: 296 (31,7) 2: 329 (35,3) 3: 179 (19,2) ≥4: 97 (10,4)	0: 34 (3,6) 1: 320 (34,3) 2: 339 (36,3) 3: 164 (17,6) ≥4: 76 (8,1)	ja: 493 (52,8) nein: 440 (47,2)
PROSPER Vergleichs-gruppe	468	ja: 96 (20,5) nein: 372 (79,5)	94,1 (56,7) 86,8 2,2 275,7	0: 24 (5,1) 1: 135 (28,8) 2: 146 (31,2) 3: 94 (20,1) ≥4: 69 (14,7)	0: 24 (5,1) 1: 142 (30,3) 2: 151 (32,3) 3: 101 (21,6) ≥4: 50 (10,7)	ja: 263 (56,2) nein: 205 (43,8)
n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Region** **1. Nordamerika** **2. Europa** **3. Rest der Welt** **n (%)**	***Gleason Score* bei Diagnose** **n (%)**	***ECOG-Performance-Status* bei Studienbeginn** **(0, 1, ≥2)** **n (%)**	**PSA-Verdopplungszeit in Monate** **n (%)**
Alter < 75 Jahre						
PROSPER Enzalutamid	489	67,7 (4,9) 69,0 50,0 74,0	1. 78 (16,0) 2. 245 (50,1) 3. 166 (33,9)	2-4: 8 (1,6) 5-7: 260 (53,2) 8-10: 205 (41,9) unbekannt: 16 (3,3)	Status 0: 434 (88,8) Status 1: 54 (11,0) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,2)	< 6: 383 (78,3) ≥ 6: 105 (21,5) fehlend: 1 (0,2)
PROSPER Vergleichs-gruppe	267	67,6 (5,1) 68,0 53,0 74,0	1. 36 (13,5) 2. 140 (52,4) 3. 91 (34,1)	2-4: 4 (1,5) 5-7: 124 (46,4) 8-10: 129 (48,3) unbekannt: 10 (3,7)	Status 0: 234 (87,6) Status 1: 33 (12,4) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 213 (79,8) ≥ 6: 54 (20,2) fehlend: 0 (0,0)
Alter ≥ 75 Jahre						
PROSPER Enzalutamid	444	80,4 (4,2) 80,0 75,0 95,0	1. 63 (14,2) 2. 213 (48,0) 3. 168 (37,8)	2-4: 13 (2,9) 5-7: 231 (52,0) 8-10: 176 (39,6) unbekannt: 24 (5,4)	Status 0: 313 (70,5) Status 1: 131 (29,5) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 332 (74,8) ≥ 6: 112 (25,2) fehlend: 0 (0,0)
PROSPER Vergleichs-gruppe	201	80,0 (3,7) 80,0 75,0 92,0	1. 27 (13,4) 2. 92 (45,8) 3. 82 (40,8)	2-4: 8 (4,0) 5-7: 106 (52,7) 8-10: 78 (38,8) unbekannt: 9 (4,5)	Status 0: 148 (73,6) Status 1: 52 (25,9) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,5)	< 6: 148 (73,6) ≥ 6: 53 (26,4) fehlend: 0 (0,0)

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppe „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ nach medizinischer Vorgeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung** **n (%)**	**Zeit von der initialen Diagnose oder der ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung (Monate)** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl an vorherigen Prostatakarzinom-Behandlungen** **n (%)**	**Anzahl an vorherigen Hormontherapien** **n (%)**	**Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom**
Alter < 75 Jahre						
PROSPER Enzalutamid	489	ja: 79 (16,2) nein: 410 (83,8)	89,0 (51,5) 81,9 5,9 381,8	0: 18 (3,7) 1: 145 (29,7) 2: 181 (37,0) 3: 99 (20,2) ≥4: 46 (9,4)	0: 19 (3,9) 1: 161 (32,9) 2: 182 (37,2) 3: 88 (18,0) ≥4: 39 (8,0)	ja: 291 (59,5) nein: 198 (40,5)
PROSPER Vergleichs-gruppe	267	ja: 45 (16,9) nein: 222 (83,1)	84,1 (49,7) 73,6 6,5 228,1	0: 11 (4,1) 1: 73 (27,3) 2: 85 (31,8) 3: 62 (23,2) ≥4: 36 (13,5)	0: 11 (4,1) 1: 77 (28,8) 2: 89 (33,3) 3: 66 (24,7) ≥4: 24 (9,0)	ja: 170 (63,7) nein: 97 (36,3)
Alter ≥ 75 Jahre						
PROSPER Enzalutamid	444	ja: 112 (25,2) nein: 332 (74,8)	110,2 (61,1) 100,4 2,2 281,7	0: 14 (3,2) 1: 151 (34,0) 2: 148 (33,3) 3: 80 (18,0) ≥4: 51 (11,5)	0: 15 (3,4) 1: 159 (35,8) 2: 157 (35,4) 3: 76 (17,1) ≥4: 37 (8,3)	ja: 202 (45,5) nein: 242 (54,5)
PROSPER Vergleichs-gruppe	201	ja: 51 (25,4) nein: 150 (74,6)	107,5 (62,6) 98,3 2,2 275,7	0: 13 (6,5) 1: 62 (30,8) 2: 61 (30,3) 3: 32 (15,9) ≥4: 33 (16,4)	0: 13 (6,5) 1: 65 (32,3) 2: 62 (30,8) 3: 35 (17,4) ≥4: 26 (12,9)	ja: 93 (46,3) nein: 108 (53,7)
n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)						

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Region** **1. Nordamerika** **2. Europa** **3. Rest der Welt** **n (%)**	***Gleason Score* bei Diagnose** **n (%)**	***ECOG-Performance-Status* bei Studienbeginn** **(0, 1, ≥2)** **n (%)**	**PSA-Verdopplungszeit in Monate** **n (%)**
Nordamerika						
PROSPER Enzalutamid	141	73,3 (8,4) 73,0 52,0 92,0	nicht anwendbar	2-4: 3 (2,1) 5-7: 85 (60,3) 8-10: 46 (32,6) unbekannt: 7 (5,0)	Status 0: 118 (83,7) Status 1: 23 (16,3) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 106 (75,2) ≥ 6: 35 (24,8) fehlend: 0 (0,0)
PROSPER Vergleichs-gruppe	63	72,8 (9,0) 72,0 54,0 92,0	nicht anwendbar	2-4: 0 (0,0) 5-7: 38 (60,3) 8-10: 24 (38,1) unbekannt: 1 (1,6)	Status 0: 55 (87,3) Status 1: 8 (12,7) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 49 (77,8) ≥ 6: 14 (22,2) fehlend: 0 (0,0)
Europa						
PROSPER Enzalutamid	458	73,5 (7,8) 74,0 50,0 95,0	nicht anwendbar	2-4: 15 (3,3) 5-7: 251 (54,8) 8-10: 168 (36,7) unbekannt: 24 (5,2)	Status 0: 366 (79,9) Status 1: 92 (20,1) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 341 (74,5) ≥ 6: 116 (25,3) fehlend: 1 (0,2)
PROSPER Vergleichs-gruppe	232	72,6 (7,5) 73,0 55,0 91,0	nicht anwendbar	2-4: 8 (3,4) 5-7: 119 (51,3) 8-10: 94 (40,5) unbekannt: 11 (4,7)	Status 0: 189 (81,5) Status 1: 42 (18,1) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,4)	< 6: 169 (72,8) ≥ 6: 63 (27,2) fehlend: 0 (0,0)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Region** **1. Nordamerika** **2. Europa** **3. Rest der Welt** **n (%)**	***Gleason Score* bei Diagnose** **n (%)**	***ECOG-Performance-Status* bei Studienbeginn** **(0, 1, ≥2)** **n (%)**	**PSA-Verdopplungszeit in Monate** **n (%)**
Rest der Welt						
PROSPER Enzalutamid	334	74,4 (7,7) 75,0 54,0 92,0	nicht anwendbar	2-4: 3 (0,9) 5-7: 155 (46,4) 8-10: 167 (50,0) unbekannt: 9 (2,7)	Status 0: 263 (78,7) Status 1: 70 (21,0) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,3)	< 6: 268 (80,2) ≥ 6: 66 (19,8) fehlend: 0 (0,0)
PROSPER Vergleichs-gruppe	173	73,5 (7,3) 74,0 53,0 87,0	nicht anwendbar	2-4: 4 (2,3) 5-7: 73 (42,2) 8-10: 89 (51,4) unbekannt: 7 (4,0)	Status 0: 138 (79,8) Status 1: 35 (20,2) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 143 (82,7) ≥ 6: 30 (17,3) fehlend: 0 (0,0)

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppe „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ nach medizinischer Vorgeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung n (%)**	**Zeit von der initialen Diagnose oder der ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung (Monate)** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl an vorherigen Prostatakarzinom-Behandlungen n (%)**	**Anzahl an vorherigen Hormontherapien n (%)**	**Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom**
Nordamerika						
PROSPER Enzalutamid	141	ja: 29 (20,6) nein: 112 (79,4)	118,9 (68,4) 107,6 9,7 381,8	0: 0 (0,0) 1: 49 (34,8) 2: 50 (35,5) 3: 30 (21,3) ≥4: 12 (8,5)	0: 0 (0,0) 1: 57 (40,4) 2: 51 (36,2) 3: 24 (17,0) ≥4: 9 (6,4)	ja: 80 (56,7) nein: 61 (43,3)
PROSPER Vergleichs-gruppe	63	ja: 20 (31,7) nein: 43 (68,3)	113,5 (65,1) 97,7 14,3 275,7	0: 0 (0,0) 1: 17 (27,0) 2: 23 (36,5) 3: 12 (19,0) ≥4: 11 (17,5)	0: 0 (0,0) 1: 19 (30,2) 2: 23 (36,5) 3: 14 (22,2) ≥4: 7 (11,1)	ja: 39 (61,9) nein: 24 (38,1)
Europa						
PROSPER Enzalutamid	458	ja: 93 (20,3) nein: 365 (79,7)	98,8 (55,0) 92,0 3,1 266,1	0: 17 (3,7) 1: 149 (32,5) 2: 162 (35,4) 3: 92 (20,1) ≥4: 38 (8,3)	0: 17 (3,7) 1: 161 (35,2) 2: 166 (36,2) 3: 85 (18,6) ≥4: 29 (6,3)	ja: 236 (51,5) nein: 222 (48,5)
PROSPER Vergleichs-gruppe	232	ja: 47 (20,3) nein: 185 (79,7)	94,5 (54,7) 90,6 2,2 230,0	0: 11 (4,7) 1: 68 (29,3) 2: 82 (35,3) 3: 45 (19,4) ≥4: 26 (11,2)	0: 11 (4,7) 1: 70 (30,2) 2: 84 (36,2) 3: 49 (21,1) ≥4: 18 (7,8)	ja: 130 (56,0) nein: 102 (44,0)

Studie **Gruppe**	**N**	**Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung n (%)**	**Zeit von der initialen Diagnose oder der ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung (Monate)** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl an vorherigen Prostatakarzinom-Behandlungen n (%)**	**Anzahl an vorherigen Hormontherapien n (%)**	**Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom**
Rest der Welt						
PROSPER Enzalutamid	334	ja: 69 (20,7) nein: 265 (79,3)	91,2 (53,3) 81,4 2,2 268,5	0: 15 (4,5) 1: 98 (29,3) 2: 117 (35,0) 3: 57 (17,1) ≥4: 47 (14,1)	0: 17 (5,1) 1: 102 (30,5) 2: 122 (36,5) 3: 55 (16,5) ≥4: 38 (11,4)	ja: 177 (53,0) nein: 157 (47,0)
PROSPER Vergleichs-gruppe	173	ja: 29 (16,8) nein: 144 (83,2)	86,6 (54,7) 79,5 2,3 266,1	0: 13 (7,5) 1: 50 (28,9) 2: 41 (23,7) 3: 37 (21,4) ≥4: 32 (18,5)	0: 13 (7,5) 1: 53 (30,6) 2: 44 (25,4) 3: 38 (22,0) ≥4: 25 (14,5)	ja: 94 (54,3) nein: 79 (45,7)
n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)						

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Subgruppe „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Region** **1. Nordamerika** **2. Europa** **3. Rest der Welt** **n (%)**	***Gleason Score* bei Diagnose** **n (%)**	***ECOG-Performance-Status* bei Studienbeginn** **(0, 1, ≥2)** **n (%)**	**PSA-Verdopplungszeit in Monate** **n (%)**
***Gleason Score* ≤ 7**						
PROSPER Enzalutamid	512	73,7 (7,8) 74,0 52,0 92,0	1. 88 (17,2) 2. 266 (52,0) 3. 158 (30,9)	2-4: 21 (4,1) 5-7: 491 (95,9) 8-10: 0 (0,0) unbekannt: 0 (0,0)	Status 0: 414 (80,9) Status 1: 98 (19,1) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 384 (75,0) ≥ 6: 127 (24,8) fehlend: 1 (0,2)
PROSPER Vergleichs-gruppe	242	73,5 (7,5) 74,0 54,0 92,0	1. 38 (15,7) 2. 127 (52,5) 3. 77 (31,8)	2-4: 12 (5,0) 5-7: 230 (95,0) 8-10: 0 (0,0) unbekannt: 0 (0,0)	Status 0: 203 (83,9) Status 1: 38 (15,7) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,4)	< 6: 188 (77,7) ≥ 6: 54 (22,3) fehlend: 0 (0,0)
***Gleason Score* ≥ 8**						
PROSPER Enzalutamid	381	73,5 (7,9) 74,0 50,0 92,0	1. 46 (12,1) 2. 168 (44,1) 3. 167 (43,8)	2-4: 0 (0,0) 5-7: 0 (0,0) 8-10: 381 (100,0) unbekannt: 0 (0,0)	Status 0: 299 (78,5) Status 1: 81 (21,3) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 1 (0,3)	< 6: 300 (78,7) ≥ 6: 81 (21,3) fehlend: 0 (0,0)
PROSPER Vergleichs-gruppe	207	72,4 (7,7) 72,0 53,0 91,0	1. 24 (11,6) 2. 94 (45,4) 3. 89 (43,0)	2-4: 0 (0,0) 5-7: 0 (0,0) 8-10: 207 (100,0) unbekannt: 0 (0,0)	Status 0: 166 (80,2) Status 1: 41 (19,8) Status ≥ 2: 0 (0,0) fehlend: 0 (0,0)	< 6: 162 (78,3) ≥ 6: 45 (21,7) fehlend: 0 (0,0)

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppe „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ nach medizinischer Vorgeschichte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie **Gruppe**	**N**	**Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung n (%)**	**Zeit von der initialen Diagnose oder der ersten Behandlung des Prostatakarzinoms bis zur Randomisierung (Monate)** **Mittelwert (SD)** **Median** **Minimum** **Maximum**	**Anzahl an vorherigen Prostatakarzinom-Behandlungen n (%)**	**Anzahl an vorherigen Hormontherapien n (%)**	**Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom**
***Gleason Score* ≤ 7**						
PROSPER Enzalutamid	512	ja: 110 (21,5) nein: 402 (78,5)	114,5 (54,0) 111,2 3,1 269,4	0: 18 (3,5) 1: 156 (30,5) 2: 170 (33,2) 3: 102 (19,9) ≥4: 66 (12,9)	0: 19 (3,7) 1: 168 (32,8) 2: 177 (34,6) 3: 98 (19,1) ≥4: 50 (9,8)	ja: 287 (56,1) nein: 225 (43,9)
PROSPER Vergleichs-gruppe	242	ja: 51 (21,1) nein: 191 (78,9)	115,3 (57,5) 113,2 6,5 275,7	0: 15 (6,2) 1: 72 (29,8) 2: 74 (30,6) 3: 46 (19,0) ≥4: 35 (14,5)	0: 15 (6,2) 1: 77 (31,8) 2: 74 (30,6) 3: 50 (20,7) ≥4: 26 (10,7)	ja: 145 (59,9) nein: 97 (40,1)
***Gleason Score* ≥ 8**						
PROSPER Enzalutamid	381	ja: 75 (19,7) nein: 306 (80,3)	73,0 (47,0) 62,3 2,2 275,5	0: 12 (3,1) 1: 126 (33,1) 2: 146 (38,3) 3: 69 (18,1) ≥4: 28 (7,3)	0: 13 (3,4) 1: 135 (35,4) 2: 149 (39,1) 3: 61 (16,0) ≥4: 23 (6,0)	ja: 182 (47,8) nein: 199 (52,2)
PROSPER Vergleichs-gruppe	207	ja: 40 (19,3) nein: 167 (80,7)	69,0 (43,3) 60,4 2,2 260,0	0: 7 (3,4) 1: 58 (28,0) 2: 67 (32,4) 3: 44 (21,3) ≥4: 31 (15,0)	0: 7 (3,4) 1: 60 (29,0) 2: 72 (34,8) 3: 47 (22,7) ≥4: 21 (10,1)	ja: 107 (51,7) nein: 100 (48,3)

n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Tabelle 4-23: Beobachtungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der *Safety*-Population für die *Efficacy Reporting Period* zum 1. Datenschnitt vom 28.06.2017 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten)

Studie **Gruppe**	**N**	**Enzalutamid** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**	**N**	**Vergleichsgruppe** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**
Studienpopulation				
PROSPER	930	21,8 20,0 (10,5) 0,0/41,4	465	18,7 19,6 (10,4) 0,0/41,9
Subgruppen				
Alter < 75 Jahre	488	18,8 19,7 (10,7) 0,0/41,4	266	18,6 19,8 (10,7) 0,0/41,9
Alter ≥ 75 Jahre	442	21,9 20,4 (10,3) 0,0/40,9	199	18,7 19,2 (9,9) 0,0/38,9
Region – Nordamerika	141	18,4 18,7 (10,3) 0,0/40,7	63	18,4 19,6 (10,6) 1,0/41,0
Region – Europa	456	22,1 20,1 (10,6) 0,0/41,1	229	21,9 20,3 (10,2) 0,9/38,9
Region – Rest der Welt	333	21,9 20,3 (10,4) 0,0/40,9	173	18,5 18,6 (10,4) 0,0/41,9
Gleason Score ≤ 7	511	22,1 20,6 (10,7) 0,0/41,4	239	18,5 19,5 (10,3) 0,9/41,0
Gleason Score ≥ 8	379	18,6 19,3 (10,2) 0,0/40,9	207	20,3 20,1 (10,5) 0,0/41,9

Die *Efficacy Reporting Period* war definiert als das Datum der ersten Exposition bis zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung (einschließlich des Gesamtüberlebens).

N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Tabelle 4-24: Beobachtungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der *Safety*-Population für die *Safety Reporting Period* – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten)

Studie **Gruppe**	**N**	**Enzalutamid** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**	**N**	**Vergleichsgruppe** **Median** **Mittelwert (SD)** **Min./Max.**
Studienpopulation				
PROSPER	930	18,0 18,5 (10,7) 0,0/41,9	465	11,1 13,2 (9,0) 0,0/42,8
Subgruppen				
Alter < 75 Jahre	488	18,1 18,5 (10,6) 0,0/41,9	266	9,0 12,5 (8,9) 0,0/42,8
Alter ≥ 75 Jahre	442	18,0 18,6 (10,8) 0,3/41,2	199	12,5 14,2 (9,0) 0,1/37,7
Region – Nordamerika	141	16,9 17,3 (10,1) 1,5/41,3	63	12,8 14,9 (9,6) 3,3/42,8
Region – Europa	456	19,2 19,3 (10,8) 0,4/41,9	229	11,5 13,4 (8,7) 0,9/40,0
Region – Rest der Welt	333	17,5 17,9 (10,6) 0,0/41,8	173	10,0 12,5 (9,0) 0,0/38,1
Gleason Score ≤ 7	511	18,7 18,9 (10,9) 0,0/41,9	239	11,1 13,5 (8,9) 0,0/42,8
Gleason Score ≥ 8	379	17,2 18,0 (10,4) 0,8/41,8	207	10,8 13,0 (9,3) 0,0/40,0

Die *Safety Reporting Period* war definiert als die Zeit von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis bis zur *Follow-up*-Visite, 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation bzw. unmittelbar vor Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (sofern diese früher als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen wurde)

N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

PROSPER-Studie

Die Studie PROSPER ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit nicht-metastasiertem Hochrisiko- (definiert als PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate) Prostatakarzinom (nmCRPC) untersuchte.

Zwischen dem 26.11.2013 und dem 28.06.2017 wurden insgesamt 1.401 Patienten im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert (933 Patienten in die Enzalutamid-Gruppe und 468 Patienten in den Vergleichsarm). Von diesen Patienten erhielten insgesamt 1.395 Patienten (930 Patienten versus 465 Patienten) mindestens eine Dosis oder eine Teildosis Enzalutamid bzw. Placebo. Durchgeführt wurde die Studie PROSPER an insgesamt 254 Studienzentren in 32 Ländern (siehe Tabelle 4-25). Die Randomisierung erfolgte anhand eines interaktivem Sprach-/Webdialogsystems (IXRS). Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Enzalutamid stimmen mit den Charakteristika der in die Studie eingeschlossenen Patienten überein, wodurch die Studie als Ganzes eine Relevanz für die Nutzenbewertung erlangt.

Tabelle 4-25: Länder und Studienzentren der Studie PROSPER

Länder	**Anzahl an Studienzentren**
USA	25 Studienzentren
Kanada	15 Studienzentren
Österreich	2 Studienzentren
Belgien	5 Studienzentren
Dänemark	5 Studienzentren
Finnland	5 Studienzentren
Frankreich	20 Studienzentren
Deutschland	6 Studienzentren
Griechenland	5 Studienzentren
Italien	9 Studienzentren
Niederlande	4 Studienzentren
Polen	5 Studienzentren
Russland	4 Studienzentren
Serbien	4 Studienzentren
Slowakei	7 Studienzentren
Spanien	10 Studienzentren
Schweden	6 Studienzentren
Türkei	4 Studienzentren
Ukraine	5 Studienzentren
Großbritannien	10 Studienzentren
Australien	23 Studienzentren
Neuseeland	4 Studienzentren
China	20 Studienzentren
Hong Kong	3 Studienzentren
Korea	7 Studienzentren
Malaysia	3 Studienzentren
Singapur	2 Studienzentren
Taiwan	11 Studienzentren
Thailand	4 Studienzentren
Argentinien	5 Studienzentren
Brasilien	13 Studienzentren
Chile	3 Studienzentren

Enzalutamid wurde gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht. Die Patienten im Enzalutamid-Arm erhielten 160 mg Enzalutamid pro Tag in oraler Verabreichungsform (4 Kapseln je 40 mg). Dosisreduktionen auf 120 mg oder 80 mg pro Tag waren unter Enzalutamid erlaubt. Erfuhren die Patienten ein CTCAE Grad ≥ 3 Ereignis, welches in Zusammenhang mit der Studienmedikation stand und sich bei adäquater medizinischer Intervention nicht verbesserte, konnte die Behandlung mit der verblindeten Studienmedikation für eine Woche oder bis zur Verbesserung des Toxizitätsgrades auf Grad 2 oder niedriger, unterbrochen werden. Nachfolgend konnte die verblindete Studienmedikation mit der ursprünglichen Dosierung (160 mg/Tag) bzw. einer reduzierten Dosis (120 mg bzw. 80 mg/Tag) nach Konsultation mit dem medizinischen Monitor fortgesetzt werden. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten im Vergleichsarm Placebo-Kapseln in der gleichen Frequenz verabreicht, welche im Aussehen mit der Enzalutamid-Therapie identisch waren. Die Patienten nahmen ihre Studienmedikation selbständig einmal täglich unabhängig von den Mahlzeiten ein. Die Patienten wurden dazu angehalten, die Studienmedikation so gut wie möglich zur selben Uhrzeit jeden Tag einzunehmen. Jedes Gefäß enthielt 124 Kapseln (31 Tage) und die Einnahme erfolgte unter anderem bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder einer Initiierung einer neuen Therapie für das Prostatakarzinom und einem unerwünschten Ereignis, welches eine Fortführung der Behandlung gemäß Meinung des Prüfarztes und medizinischen Monitors unmöglich machte.

Die Patienten in der Studie mussten zusätzlich zur Studienmedikation die bisherige Androgendeprivationstherapie in Form einer operativen Kastration oder einer medikamentösen Kastration mittels einem LHRH-Analogon beibehalten. Wie der Tabelle 4-14 entnommen werden kann, erhielten nach der Randomisierung 86,8 % im Enzalutamid-Arm und 87,1 % im Vergleichsarm eine endokrine Therapie mit LHRH-Analoga. Darüber hinaus wiesen 12,8 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und 13,2 % der Patienten im Vergleichsarm eine bilaterale Orchiektomie auf (siehe Tabelle 4-26). Folglich wurde in der Studie PROSPER das Kriterium einer beibehaltenden Androgendeprivationstherapie in beiden Behandlungsarmen adäquat erfüllt und somit gleichzeitig auch die Darlegung eines Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Tabelle 4-26: Arten der vorherigen operativen Eingriffe zum Prostatakarzinom

	Enzalutamid (N = 933)	**Vergleichsgruppe (N = 468)**
Prostatektomie	234 (25,1 %)	139 (29,7 %)
Orchiektomie	119 (12,8 %)	62 (13,2 %)
Transurethale Resektion der Prostata	83 (8,9 %)	35 (7,5 %)
Kryoablation	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)
Nephrostomie	4 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Andere	150 (16,1 %)	72 (15,4 %)

Die zwei Populationen *Intention-to-Treat*-Population und *Safety*-Population lassen sich wie folgt unterscheiden: Während die ITT-Population alle Patienten, die in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert wurden, unabhängig davon, ob sie sich bereits einer Behandlung unterzogen haben, umfasst, befinden sich in der *Safety*-Population alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis (oder Teildosis) der Studienmedikationen (Enzalutamid oder Placebo) erhalten haben. Die beiden definierten Patientenpopulationen unterschieden sich jeweils durch drei Patienten je Behandlungsarm (ITT-Population: 933 Patienten [Enzalutamid] versus 468 Patienten [Vergleichsgruppe]; *Safety*-Population: 930 Patienten [Enzalutamid] versus 465 Patienten [Vergleichsgruppe]).

Primärer Endpunkt war das Metastasen-freie Überleben (MFS), welches durch den BICR beurteilt wurde und wie folgt definiert war: Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiographischen Progression (bewertet durch das BICR) zu jeder Zeit oder dem Tod innerhalb von 112 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ohne Nachweis einer radiographischen Progression, je nachdem, was zuerst eintrat. Die sekundären Endpunkte der Studie bestanden aus dem „Gesamtüberleben“, der „Zeit bis zur PSA-Progression“, der „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „Schmerz“, „Symptomatik“, „EQ-5D-5L“, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P, EORTC QLQ-PR25) sowie der Sicherheit.

Das *Screening* fand von Tag -28 bis -1 statt. Die Primäranalyse war zum Zeitpunkt des Eintritts von ungefähr 440 Ereignissen zum Metastasen-freien Überleben geplant. Eine Anzahl an 440 Ereignissen lieferte eine *Power* von 90 % zum Nachweis des Signifikanzniveaus. Eine Gesamtanzahl von 1.305 Studienteilnehmern (870 Patienten im Enzalutamid-Arm und 435 im Placebo-Arm) wurde angenommen, um die notwendigen 440 Ereignisse in einem Zeitraum von 43 Monaten zu generieren. Zudem wurde davon ausgegangen, dass 10 % der Patienten in der Nachbeobachtung verloren gehen („*Lost to Follow-up*“), eine metastasierte Erkrankung bei Studieneintritt aufweisen oder die Ereignisse aufgrund von erforderlichen statistischen Methoden zensiert werden, so dass 1.440 Patienten (960 Patienten im Enzalutamid-Arm und 480 Patienten im Placebo-Arm) in die Studie randomisiert werden sollten. Weiterhin wurde erwartet, dass circa 500 Ereignisse zur PSA-Progression (> 95 % *Power*) und 360 Ereignisse einer neuen antineoplastischen

Therapie (80 % *Power*) bis zum Zeitpunkt der Analyse des Metastasen-freien Überlebens auftreten. Zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunktes „Metastasen-freies Überleben“ wurden ebenso alle weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte bewertet. Diese schlossen die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zu einer neuen antineoplastischen Therapie sowie die erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben ein. Während die erste Interimsanalyse nach 135 Todesfällen geplant war, waren zwei zusätzliche Interimsanalysen sowie die finale Analyse des Gesamtüberlebens nach ungefähr 285, 440 und 596 Todesfällen geplant. Analysen zu weiteren Wirksamkeitsparametern sind zum Zeitpunkt der zusätzlichen Interimsanalysen sowie der finalen Analyse des Gesamtüberlebens nicht vorgesehen. Die Wirksamkeitsanalysen wurden nach dem *Data Cut-Off* am 28. Juni 2017 durchgeführt, die Studie und die verblindete Datenbank wurden durch den Sponsor am 8. September entblindet. Zum Zeitpunkt des *Data Cut-Offs* traten 165 Todesfälle (circa 30 % der 596 spezifizierten Todesfälle für die finale Analyse; 103 Todesfälle im Enzalutamid-Arm und 62 Todesfälle im Placebo-Arm) auf. Geplant waren außerdem eine Sicherheits-Nachbeobachtung circa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation bzw. unmittelbar vor Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (sofern diese früher als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen wurde) und eine Langzeit-Nachbeobachtung gemäß Studienprüfplan alle 16 Wochen (siehe Abbildung 3). Während der Langzeit-Nachbeobachtung fanden eine radiographische Beurteilung sowie die Erhebung der Fragebögen zum Schmerz und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt, insofern die Patienten die Visite in der Klinik durchführten und nicht per Telefoninterview. Darüber hinaus wurde der Überlebensstatus sowie der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms, ein Opiat Gebrauch und das Vorhandensein von skelettalen Ereignissen erfasst.

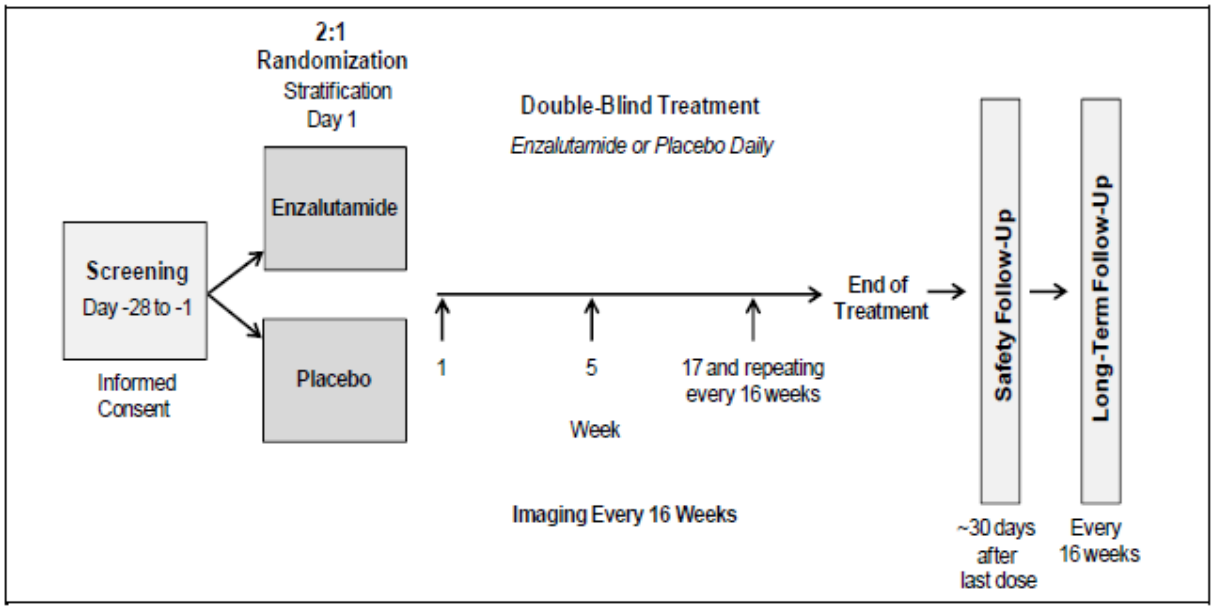

Abbildung 3: Schema der Studie PROSPER [Medivation Inc. 2017a]

Insgesamt behielten 634 Patienten im Enzalutamid-Arm (68,0 %) und 176 Patienten im Placebo-Arm (37,6 %) bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 28. Juni 2017 die Studienmedikation bei (siehe Tabelle 4-27). Die Anzahl der Patienten, die zur Studienvisite in Woche 33, 65 und 97 sich noch im Enzalutamid-Arm befanden, waren 768 (82,3 %), 562 (60,2 %) und 371 (39,8 %). Im Placebo-Arm waren es hingegen nur 327 (69,9 %), 175 (37,4 %) und 77 Patienten (16,5 %). Ab dem Zeitpunkt des Datenschnittes brachen in der Interventionsgruppe unter Enzalutamid insgesamt 296 (31,7 %) und in der Vergleichsgruppe sogar 61,8 % (289 Patienten) die Studienmedikation ab (siehe Tabelle 4-28). Der primäre Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand darin, dass eine Krankheitsprogression einsetzte. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil der Studienabbrecher aufgrund einer Krankheitsprogression ungefähr dreifach höher als in der Enzalutamid-Gruppe (44,2 % versus 14,8 %). Der zweithäufigste Grund für einen Abbruch der Studienmedikation bestand im Auftreten unerwünschter Ereignisse (Enzalutamid: 9,8 %; Placebo: 6,2 %), gefolgt von der Beendigung der Studienteilnahme durch den Patienten (5,3 % versus 7,3 %) sowie anderen Gründen (1,9 % versus 4,1 %), wie z. B. der Entscheidung des Prüfarztes (siehe Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Patientenverteilung nach Behandlungsgruppe

	Enzalutamid (N = 933)	**Vergleichsgruppe (N = 468)**
Behandlungsphase der Studie		
andauernd	634 (68,0 %)	176 (37,6 %)
abgebrochen	296 (31,7 %)	289 (61,8 %)
keine Studienmedikation erhalten	3 (0,3 %)	3 (0,6 %)
Primärer Grund für den Abbruch der Studienmedikation		
Tod	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Lost to Follow-up	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Protokollverletzung	1 (0,1 %)	2 (0,4 %)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	49 (5,3 %)	34 (7,3 %)
Krankheitsprogression	138 (14,8 %)	207 (44,2 %)
Radiographische Progression	135 (14,5 %)	196 (41,9 %)
PSA-Progression	3 (0,3 %)	11 (2,4 %)
Unerwünschtes Ereignis	91 (9,8 %)	29 (6,2 %)
Andere Gründe	18 (1,9 %)	19 (4,1 %)

Tabelle 4-28: Anzahl an Therapieabbrecher je Behandlungsarm für die Studienpopulation sowie nach Subgruppen

Therapie-abbrecher n (%)	**Gesamt**	**Alter (Jahre)**		**Region**			***Gleason Score***	
		< 75	**≥ 75**	**Nord-amerika**	**Europa**	**Rest der Welt**	**≤ 7**	**≥ 8**
Enzalutamid	296 (31,7)	140 (28,7)	156 (35,3)	43 (30,5)	126 (27,6)	127 (38,1)	166 (32,5)	116 (30,6)
Vergleichs-gruppe	289 (61,8)	169 (63,5)	120 (60,3)	40 (63,5)	151 (65,9)	98 (56,6)	140 (58,6)	139 (67,1)
n: Anzahl der Patienten mit einem Ereignis								

Die Tabelle 4-15 sowie Tabelle 4-16 zeigen, dass sowohl die Patientencharakteristika als auch die medizinische Vorgeschichte in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar und balanciert waren. Die Studienpopulation war im Mittel 73,8 (Enzalutamid) bzw. 72,9 Jahre (Vergleichsarm) alt. Der geringste Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen kam aus Nordamerika (15,1 % versus 13,5 %). Die Hälfte der Patienten stammte wiederum aus Europa (49,1 % vs. 49,6 %). Ungefähr hälftig teilt sich der *Gleason Score* bei Diagnose jeweils im Enzalutamid-Arm sowie im Placebo-Arm im Bereich 5-7 (52,6 % [Enzalutamid] vs. 49,1 % [Vergleichsgruppe]) bzw. 8-10 (40,8 % [Enzalutamid] vs. 44,2 % [Vergleichsgruppe]) auf. 80,1 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und 81,6 % in der Vergleichsgruppe hatten einen *ECOG-Performance-Status* von 0. Die PSA-Verdopplungszeit bei Studienbeginn betrug in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils circa 77 % der Patienten weniger als 6 Monate. Mit 79,5 % wiesen exakt gleich viele Patienten in beiden Behandlungsgruppen keine Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung auf. Vergleichbar ist weiterhin zwischen den Behandlungsarmen die Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung. Der Mittelwert (SD) und Median liegen im Enzalutamid-Arm bei 99,1 Monaten (57,3) und 90,4 Monaten sowie im Placebo-Arm bei 94,1 Monaten (56,7) und 86,8 Monaten. Eine ähnliche Verteilung zwischen den Behandlungsgruppen ist ebenso hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Prostatakarzinombehandlungen sowie Hormontherapien festzustellen. Während nur wenige Patienten in beiden Behandlungsarmen keine (3,4 % [Enzalutamid] vs. 5,1 % [Vergleichsgruppe]) oder mehr als drei Prostatakarzinom-Behandlungen (10,4 % [Enzalutamid] vs. 14,7 % [Vergleichsgruppe]) aufwiesen, erhielten der Rest der Patienten jeweils eine, zwei und drei vorherige Behandlungen zu ungefähr gleichen Teilen. Der Anteil mit zwei vorherigen Behandlungen beinhaltet mit geringfügigem Abstand die meisten Patienten im Enzalutamid- und Placebo-Arm (329 Patienten [35,3 %] versus 146 Patienten [31,2 %]). Eine ähnliche Tendenz ist bei der Anzahl an vorherigen Hormontherapien zu beobachten. Zwei vorherige Behandlungen erhielten in der Enzalutamid-Gruppe 339 Patienten (36,3 %) und in der Placebo-Gruppe 151 Patienten (32,3 %). Die Anzahl an Patienten mit bzw. ohne Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinom teilte sich fast hälftig auf. Der Anteil an Patienten mit einer Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs ist im Placebo-Arm geringfügig höher (263 Patienten [56,2 %]) als in der Enzalutamid-Gruppe (493 Patienten [52,8 %]).

Eine Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zeigte sich darüber hinaus auch über die Subgruppen („Alter [< 75 vs. ≥ 75 Jahre]“, „Region [Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt]“ und „*Gleason Score* [≤ 7 vs. ≥ 8]“) hinweg (Tabelle 4-17 bis Tabelle 4-21). Das Durchschnittsalter der unter 75-jährigen Patienten liegt in beiden Behandlungsgruppen im Mittel bei 68 Jahren. Der *Gleason Score* zum Zeitpunkt der Diagnose bei Patienten über 75 Jahren im Vergleichsarm unterscheidet sich in der Subgruppe „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ geringfügig zu den Patienten unter 75, so befindet sich ein Anteil von 48,3 % der unter 75-Jährigen Patienten im Bereich von 8-10, bei den über 74-Jährigen liegt dieser Anteil fast 10 % niedriger (38,8 %). Mit dem Alter der Patienten stieg auch die Wahrscheinlichkeit eine Vorgeschichte eines chirurgischen Eingriffs beim Prostatakarzinoms aufzuweisen sowie die Anzahl an Patienten in einen höheren ECOG-Performance-Status eingestuft zu werden in geringem Maße an. Dennoch wies keiner der Patienten einen Status von ≥ 2 auf. Im Vergleich zu Nordamerika und Europa ist der Anteil an Patienten, welche sich bezüglich des *Gleason Scores* bei Diagnose im Bereich von 8-10 befinden in der Region „Rest der Welt“ am höchsten. Ebenso kann auch eine geringfügig schnellere PSA-Verdopplungszeit für die Patienten in dieser Region festgestellt werden. Auffällig ist, dass in der Region Nordamerika in beiden Behandlungsgruppen im Median eine längere Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung vergeht (Nordamerika: 107,6 versus 97,7 Monate, Europa: 92,0 versus 90,6 Monate, Rest der Welt: 81,4 versus 79,5 Monate). Hinsichtlich der meisten Charakteristika lassen sich jedoch keine nennenswerten Unterschiede feststellen.

Die Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24 geben einen Überblick über die Beobachtungsdauer für ITT-Population in der *Efficacy Reporting Period* sowie die *Safety*-Population in der *Safety Reporting Period*. Die Beobachtungsdauer ist für beide Studienarme der ITT-Population, auch über die Subgruppen hinweg, vergleichbar und lag im Median [Minimum; Maximum] bei 21,8 Monate [0,0; 41,4] in der Enzalutamid-Gruppe und bei 18,7 Monate [0,0; 41,9] in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 4-23). Dies liegt darin begründet, dass die *Efficacy Reporting Period* definiert war als das Datum der ersten Exposition bis zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung. Da die Patienten in der *Efficacy Reporting Period* auch noch nach Abbruch der Studienmedikation hinsichtlich des Überlebens nachbeobachtet wurden, unterscheiden sich die Beobachtungszeiten für die Wirksamkeit nur geringfügig.

Die Sicherheitsendpunkte wurden bis zur *Follow-up*-Visite, 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation bzw. unmittelbar vor Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (sofern diese früher als 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen wurde), registriert. Da die Patienten im Vergleichsarm deutlich früher aufgrund einer Krankheitsprogression die Studienmedikation als im Enzalutamid-Arm abbrechen, unterscheidet sich die Beobachtungsdauer der Studienarme in der *Safety*-Population um circa 7 Monate voneinander. Der Enzalutamid-Arm wurde im Median [Minimum; Maximum] über 18,0 [0,0; 41,9] Monate, der Vergleichsarm über 11,1 [0,0; 42,8] Monate beobachtet (siehe Tabelle 4-24).

Auch hinsichtlich der Behandlungsdauer ergeben sich deutliche Unterschiede mit einem Median von 18,4 Monaten in der Enzalutamid-Gruppe und einem Median von 11,1 Monaten in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 4-29).

Tabelle 4-29: Ausmaß der Exposition (*Safety*-Population)

	Enzalutamid (N = 930)	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Behandlungsdauer (Monate)		
Mittelwert (SD)	18,8 (10,7)	13,2 (9,0)
Median	18,4	11,1
Minimum[a]; Maximum	0,0; 41,9	0,0; 42,8
Kategorien der Behandlungsdauer (Monate)		
< 3 Monate	46 (4,9 %)	25 (5,4 %)
≥ 3 bis < 6 Monate	85 (9,1 %)	85 (18,3 %)
≥ 6 bis < 12 Monate	167 (18,0 %)	144 (31,0 %)
≥ 12 bis < 24 Monate	311 (33,4 %)	151 (32,5 %)
≥ 24 Monate	321 (34,5 %)	60 (12,9 %)

a: Eine minmale Exposition von 0 Monaten kann durch Abrundung bedingt sein.
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Inwieweit die demografischen Daten und Charakteristika zu Beginn der PROSPER-Studie mit der nmCRPC-Hochrisikopopulation in Deutschland vergleichbar sind, ist nur bedingt zu beurteilen. Die Übereinstimmung bezüglich Rasse und ethnische Zugehörigkeit sind evident. Valide Daten zum Alter, PSA-Ansprechen und ECOG-*Performance-Status* in der deutschen Zielpopulation (erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom) liegen jedoch nicht vor. Die in regionalen Krebsregistern verfügbaren Daten sind zu unspezifisch, da bei „Prostatakarzinom“ nicht nach Krankheitsstadien differenziert wird.

Auf der anderen Seite gibt es keine Anhaltspunkte, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von der Studienpopulation unterscheiden sollten. Da auch Diagnosekriterien, Behandlungsleitlinien [Cookson 2015, Mottet 2018, Wirth 2018] sowie die verfügbaren Therapieoptionen in Deutschland mit den Ländern, aus denen Patienten in die Studie eingegangen waren, übereinstimmen, kann von einer hinreichenden Vergleichbarkeit des Versorgungskontextes und damit von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse ausgegangen werden. Dies wird durch den hohen Anteil aus an Europa rekrutierten Patienten (690 Patienten in insgesamt 116 Studienzentren) gestützt, welche einen Anteil von 49,3 % an der Studienpopulation ausmachen. Der niedrige Anteil an deutschen Patienten (9 Patienten

[0,6 %] in 6 Studienzentren) liegt darin begründet, dass das Amt für Strahlenschutz die Genehmigung in Deutschland erst sehr spät erteilt hat und damit einhergehend die Rekrutierung von Patienten in Deutschland erst sehr spät begonnen hat. Zudem wurde die Rekrutierungsperiode in der Studie insgesamt verkürzt, da weniger MFS-Ereignisse zur Erreichung des primären Endpunktes notwendig waren als bei der ursprünglichen Fallzahlplanung berechnet wurden. Folglich verhinderte das Zusammenkommen der beiden Aspekte eine vermehrte Rekrutierung an Patienten aus Deutschland. Bei zeitgleicher Rekrutierung mit den anderen Ländern wäre ein höherer Anteil an Patienten aus Deutschland zu erwarten gewesen.

Nichtsdestotrotz ist davon auszugehen, dass zukünftig die Zahl der Patienten mit nmCRPC in Deutschland eher rückläufig sein wird. So steht seit wenigen Jahren in Deutschland die Prostata-spezifische Membran Antigen-Positronen-Emmissions-Tomographie (PSMA-PET), erforscht von einem Team um Prof. Dr. Uwe Haberkorn in Heidelberg, weitestgehend flächendeckend in Deutschland zur Verfügung. Mittels des PSMA-PET, können kleinste Ansammlungen an Tumorzellen mit einer hohen Sensitivität sichtbar gemacht werden, was im Vergleich zu den bisherigen Detektionsmethoden (Szintigrafie, CT, MRT) zu einer häufigeren Detektion von Metastasen beim Prostatakarzinom führt. [Benesova 2015, Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft (DKFZ) 2015] Im Rahmen einer Untersuchung von Maurer et al. aus dem Jahr 2016 konnte gezeigt werden, dass das ^{68}Gallium-PSMA-PET (65,9 %, 98,9 % und 88,5 %) ein höhere Sensitivität, Spezifität sowie auch Genauigkeit im Vergleich zu herkömmlichen Detektionsmöglichkeiten (CT, MRT; 43,9 %, 85,4 % und 72,3 %) besitzt (eine ausführlichere Beschreibung der Detektionsmethoden ist in Modul 3A – Abschnitt 3.2.1 zu finden). [Maurer 2016b] Derzeit wird der Einsatz des PSMA-PET in der deutschen S3-Leitlinie noch eher restriktiv empfohlen, da die verfügbare Evidenz bisher begrenzt ist. Es ist jedoch davon auszugehen, dass eine steigende Anzahl an Studien zum PSMA-PET zukünftig auch mit einem stärkeren Empfehlungsgrad in den Leitlinien einhergeht. [Wirth 2018] Folglich wird das PSMA-PET wesentlich breiter in der Routineversorgung eingesetzt werden und die Patienten werden eher mit einem metastasierten CRPC diagnostiziert werden. Auch in der Literatur wird ein Anstieg des PSMA-PET erwartet, welcher zu einer rückläufigen nmCRPC-Population führt. [Maurer 2016a]

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie PROSPER fand die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 nach erfolgter *Screening*-Periode sowie nach Autorisierung des Randomisierungsformulars durch den medizinischen Monitor statt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch Mitteilung über die Zuweisung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe über ein *interactive voice/web recognition system* (IXRS) gewährleistet.

Alle Patienten, Prüfärzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren die Enzalutamid- und Placebo-Kapseln bezüglich ihres Aussehens und ihrer Verpackung identisch. Zudem wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht.

Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Von einem möglichen Einfluss auf die Verzerrung der Ergebnisse aufgrund eines Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe in die Enzalutamid-Gruppe (*Cross-over*) kann nicht ausgegangen werden.

Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Metastasen-freies Überleben	Zeit bis zur PSA-Progression	PSA-Ansprechen	Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	Zeit bis zum Beginn einer Schmerzprogression	Schmerz	Fatigue	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25
PROSPER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	EQ-5D-5L VAS	gesudheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P	gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ PR25	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Studienabbruch aufgrund von UE	Zum Tod führende UE während der Behandlung
PROSPER	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D-5L: *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale;* FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate;* PSA: Prostataspezifisches-Antigen; PT: *Preferred Term*, SOC: *System Organ Class*, UE: Unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie „Mortalität“ – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. *Safety*-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Patienten die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden entweder zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens oder zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Analyse zensiert. Patienten, für die nach Studienbeginn keine Informationen zum Überleben vorlagen, wurden zum Randomisierungsdatum zensiert. Der Überlebensstatus wurde nach Abbruch der Studienmedikation im Rahmen einer Langezeitnachbeobachtung, welche alle 16 Wochen stattfand, dokumentiert. Die Langzeit-Nachbeobachtung konnte über eine klinische Visite, einen Telefonkontakt, die Krankenakte sowie weiterem erfolgen. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der erste (28.06.2017) sowie der letzte verfügbare Datenschnitt vom 31.05.2018, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177 [1. Datenschnitt] bzw. Woche 1 bis Woche 225 [2. Datenschnitt]) einschließlich Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langezeitnachbeobachtung beinhaltete.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zudem zählt das „Gesamtüberleben“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfärzte erhoben werden kann. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (insgesamt 165 Todesfälle; 28.06.2017)							
PROSPER	933	103 (11,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	468	62 (13,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,58; 1,09] p = 0,1519
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (insgesamt 288 Todesfälle; 31.05.2018)							
PROSPER	933	184 (19,7)	n. e. [49,9; n. e.]	468	104 (22,2)	n. e. [49,4; n. e.]	0,83 [0,65; 1,06] p = 0,1344

a: Anzahl Patienten in der Auswertung.
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
ITT: *Intention to Treat;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

In der PROSPER-Studie starben im Rahmen des ersten Datenschnittes (28.06.2017), welcher nach 165 Todesfällen durchgeführt wurde, unter einer Enzalutamid-Therapie 11,0 % (103/933) der Patienten sowie 13,2 % (62/468) der Patienten in der Vergleichsgruppe. Das mediane „Gesamtüberleben" wurde weder in der Enzalutamid-Gruppe noch in der Vergleichsgruppe erreicht. Es zeigte sich zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes mit einer *Hazard Ratio* von 0,79 (95 %-KI [0,58; 1,09], p = 0,1519) zwar ein nummerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid, allerdings noch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigen.

Auch im Rahmen des zweiten Datenschnittes (31.05.2018) wurde in beiden Behandlungsgruppen das mediane „Gesamtüberleben" noch nicht erreicht. Während sich im Enzalutamid-Behandlungsarm 184 Todesfälle (19,7 %) ereigneten, waren dies im gleichen Zeitpunkt unter der Vergleichsgruppe 104 (22,2 %) Todesfälle. Insgesamt zeigt sich eine Zunahme der Differenz der Ereignisraten von 2,2 % im ersten Datenschnitt auf 2,5 % im zweiten Datenschnitt. Das Ergebnis weist mit einer *Hazard Ratio* von 0,83 (95 %-KI [0,65;

1,06], p = 0,1344) einen nummerischen Vorteil zugunsten von Enzalutamid, jedoch keine statistische Signifikanz auf.

Aufgrund von Krankheitsprogression verstarben im Enzalutamid-Arm im ersten Datenschnitt 5,5 % (51 Patienten) und im Vergleichsarm 9,6 % (45 Patienten). Im zweiten Datenschnitt betrug die Anzahl der Patienten mit einer Krankheitsprogression im Enzalutamid-Arm 11,1 % (104 Patienten) bzw. 16 % (78 Patienten) in der Vergleichsgruppe. Folglich ist davon auszugehen, dass sich in den Folgeanalysen eine deutlichere, auch statistisch belegbare Differenzierung im Überleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen herausstellen wird. Gemäß statistischem Analyseplan sind eine weitere Interimsanalyse nach 440 aufgetretenen Ereignissen sowie eine finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 596 Todesfällen vorgesehen.

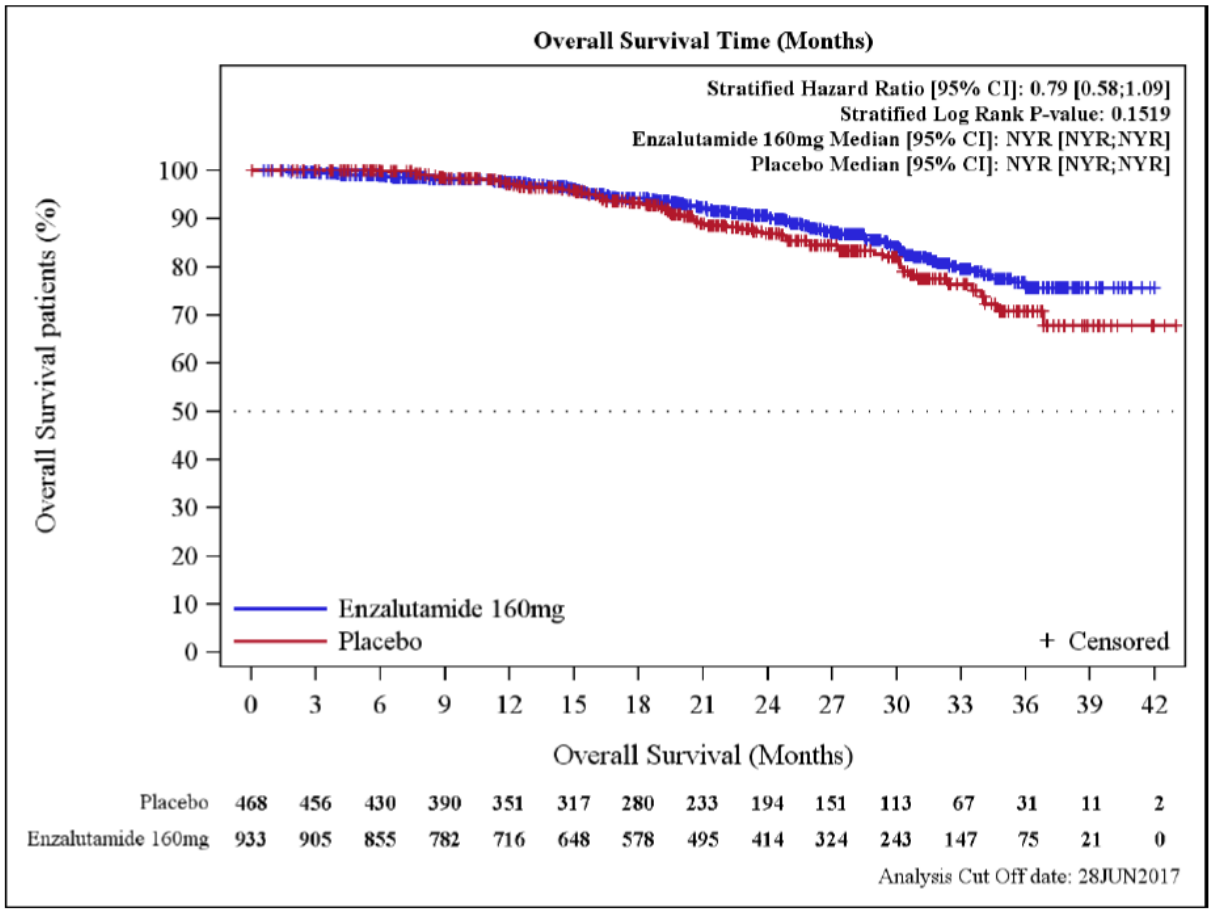

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben – erster Datenschnitt (165 Todesfälle)“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie „Morbidität“ – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung des Endpunkts „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Der Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiographischen Progression (bewertet durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen radiologischen Review [BICR]) zu jeder Zeit oder dem Tod innerhalb von 112 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ohne Nachweis einer radiographischen Progression, je nachdem, was zuerst eintrat. Für die Primäranalyse wurden sowohl geplante als auch ungeplante radiographische Bewertungen für die Bestimmung eines Ereignisses einbezogen. War zum Zeitpunkt der Datenanalyse für die Patienten keine radiographische Progression bzw. der Tod bekannt, so wurden diese zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt der bildgebenden Beurteilung der Metastasen zensiert. Die Bewertung des primären Endpunkts MFS beinhaltete die radiographische Beurteilung von Knochenerkrankungen mittels Knochenszintigrafie sowie die Beurteilung einer Weichteilgewebserkrankung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Die Verwendung eines CT oder MRT war abhängig von der lokalen Verfügbarkeit in den Studienzentren. Bei den Patienten wurde dieselbe bildgebende Methode bis zum Studienende beibehalten. Alle Studienaufnahmen wurden lokal im Studienzentrum ausgelesen und der zentralen Bildgebungs-Abteilung zum BICR eingereicht. Jedes Studienzentrum bestimmte einen Radiologen oder Prüfarzt als den primären radiologischen Reviewer, um sicherzugehen, dass alle Aufnahmen konsistent gemäß Protokoll ausgelesen wurden. Eine Knochenszintigrafie bestand aus fünf Regionen einschließlich Schädel, Brustkorb, Wirbelsäule, Becken und Extremitäten. Eine radiographische Progression für Knochenerkrankungen war definiert als das Auftreten von einer oder mehreren metastasierten Läsionen im Knochenscan. Wurden die Knochenläsionen nur in einer singulären Region gefunden, musste die Progression mit einer zweiten bildgebenden Methode (CT oder MRT) bestätigt werden. Bei Auftreten von metastasierten Läsionen in zwei oder mehr der fünf Regionen im Knochenscan war keine Bestätigung mittels einer zweiten bildgebenden Methode notwendig. Die Beurteilung der Weichteilgewebserkrankung erfolgte mittels CT oder MRT. Eine radiographische Progression war gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 definiert. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) sowie den Zeitraum 112 Tage nach Beendigung der Studienmedikation erfasste.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Beurteilung der radiographischen Progression durch einen verblindeten, unabhängigen, zentralen Review sowie durch jeweils einen primären Prüfarzt/Radiologen minimiert eine potentielle Verzerrung. Zudem wurde bei jedem Patienten dieselbe bildgebende Methode bis zum Ende der Studie herangezogen, um eine Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Testverfahren auszuschließen. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Metastasen-freies Überleben (MFS)							
PROSPER	933	219 (23,5)	36,6 [33,1; n. e.]	468	228 (48,7)	14,7 [14,2; 15,0]	0,29 [0,24; 0,35] p < 0,0001
Einzelkomponente – Nachweis der Metastasierung mittels radiographischer Beurteilung							
PROSPER	933	187 (20,0)	n. e. [34,2; n. e.]	468	224 (47,9)	14,8 [14,5; 15,6]	0,25 [0,21; 0,31] p < 0,0001
Einzelkomponente – Todesfälle							
PROSPER	933	32 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	468	4 (0,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,50 [0,88; 7,10] p = 0,0760

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
ITT: *Intention to Treat;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Der Zeit bis zur Entwicklung von Metastasen wird in der Fachliteratur eine hohe klinische Relevanz zugemessen. Sie ist in allen relevanten Leitlinien ein zentrales Element für die Therapiesteuerung und zur Bemessung der Aggressivität des Prostatakarzinoms bis hin zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Das mediane „Metastasen-freie Überleben (MFS)“ war bei den Patienten in der Enzalutamid-Gruppe mit 36,6 Monaten mehr als doppelt so lange wie in der Vergleichsgruppe (14,7 Monate). Die vorliegende Auswertung mit einer *Hazard Ratio* von 0,29 (95 %-KI [0,24; 0,35]; p < 0,0001) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid. Somit wiesen die Patienten in der Enzalutamid-Gruppe ein um 71 % reduziertes Risiko für die Entwicklung einer Metastase oder eines Todesfalles auf.

Während sich hinsichtlich der Einzelkomponente – Nachweis der Metastasierung mittels radiographischer Progression ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 0,25; 95 %-KI [0,21; 0,31], p < 0,0001) zugunsten von Enzalutamid zeigte, konnte in der Einzelkomponente – Todesfälle kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (HR: 2,50; 95 %-KI [0,88; 7,10], p = 0,0760).

Wie der Tabelle 4-38 entnommen werden kann, waren die Weichteilgewebe (11,7 % und 28,2 %) häufiger als die Knochen (7,6 % und 16,9 %) von einer Metastasierung betroffen.

Tabelle 4-38: Status des Metastasen-freien Überlebens in der Nachbeobachtung

Status der Metastasen-freien Überlebens Nachbeobachtung	**Enzalutamid (N = 933)**	**Vergleichsgruppe (N = 468)**
Ereignisse	219 (23,5 %)	228 (48,7 %)
Progression nach BICR	187 (20,0 %)	224 (47,9 %)
Knochenprogression	71 (7,6 %)	79 (16,9 %)
Weichteilgewebs-Progression	109 (11,7 %)	132 (28,2 %)
Gegenwärtige Knochen- und Weichteilgewebs-Progression	7 (0,8 %)	13 (2,8 %)
Tod ohne nachgewiesene Progression	32 (3,4 %)	4 (0,9 %)
Zensierungen	714 (76,5 %)	240 (51,3 %)
Metastasierung bei Randomisierung	23 (2,5 %)	14 (3,0 %)
Keine Beurteilung nach Studienbeginn	37 (4,0 %)	22 (4,7 %)
Verpassen von zwei aufeinanderfolgenden Scans vor Krankheitsprogression	4 (0,4 %)	2 (0,4 %)
Neue Therapie vor Progression	35 (3,8 %)	30 (6,4 %)
Zytotoxische Chemotherapie	9 (1,0 %)	8 (1,7 %)
Abirateronacetat	10 (1,1 %)	13 (2,8 %)
Knochenzielgerichtete Substanzen (BTA)	10 (1,1 %)	3 (0,6 %)
Strahlentherapie	4 (0,4 %)	6 (1,3 %)
Abirateronacetat + BTA	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Chemotherapie + BTA	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Skelettales Ereignis	14 (1,5 %)	3 (0,6 %)
Skelettales Ereignis + Beginn einer Strahlentherapie	2 (0,2 %)	2 (0,4 %)
Keine metastasierte Erkrankung zum Zeitpunkt des Datenschnittes	599 (64,2 %)	167 (35,7 %)

BICR: *blinded independent central radiology review*, BTA: Knochenzielgerichtete Substanzen *(Bone targeting agent)*, N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

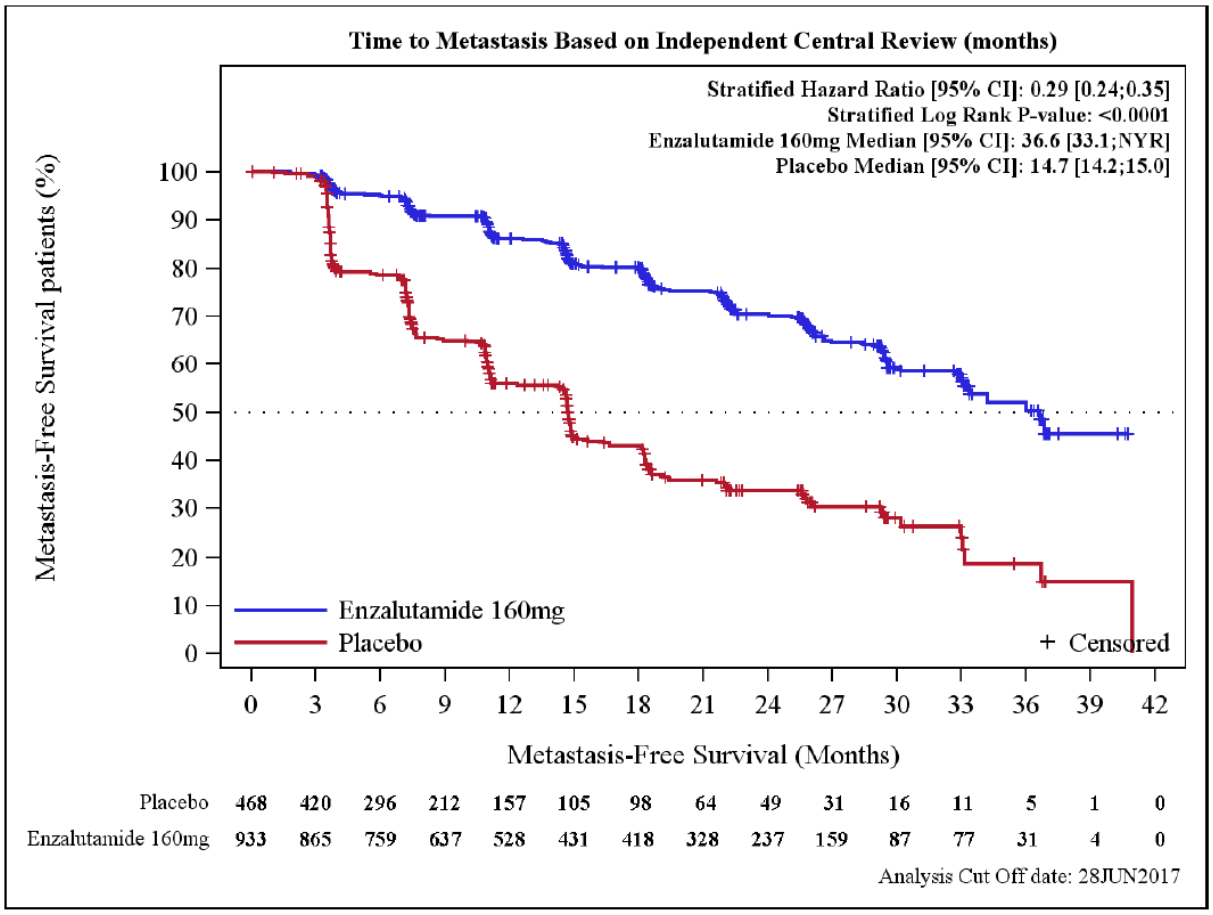

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

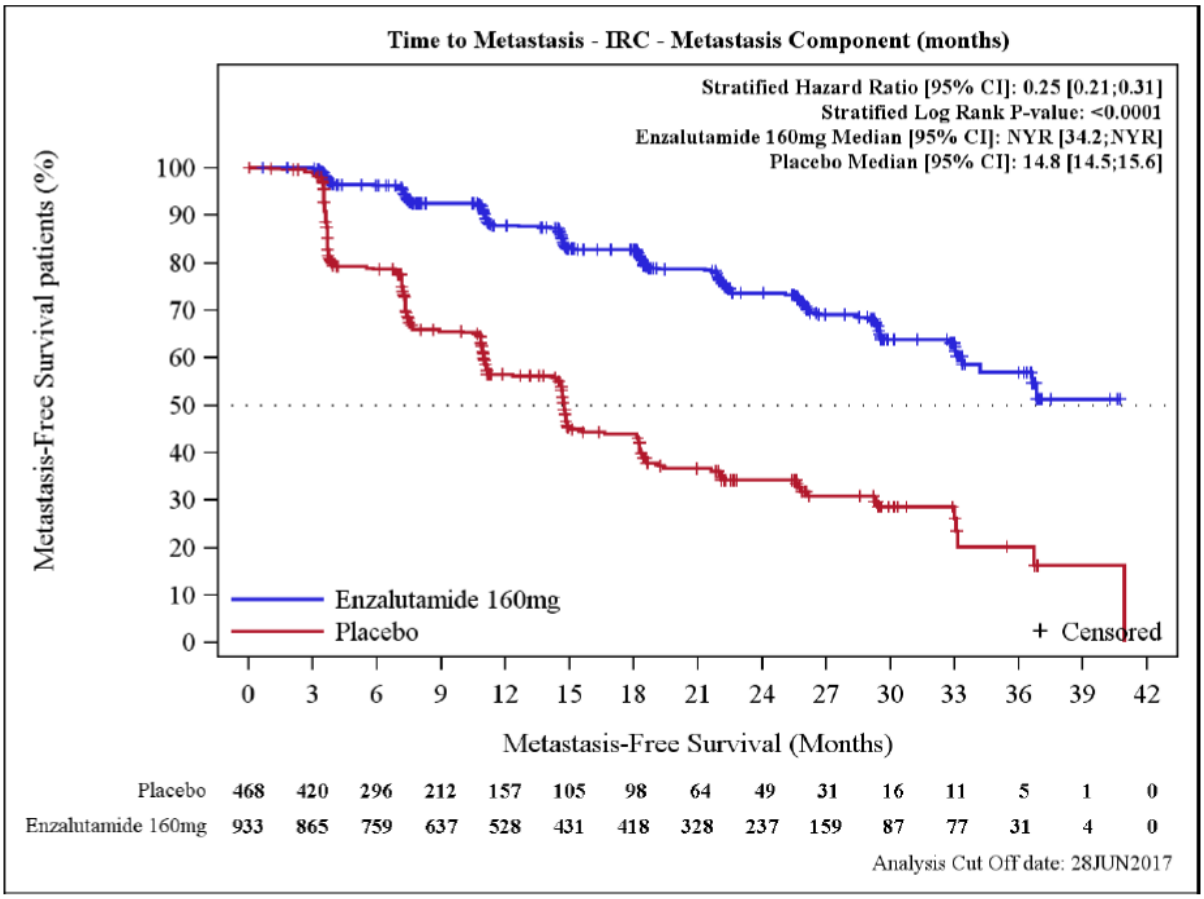

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ – Einzelkomponente – Nachweis der Metastasierung mittels radiographischer Beurteilung

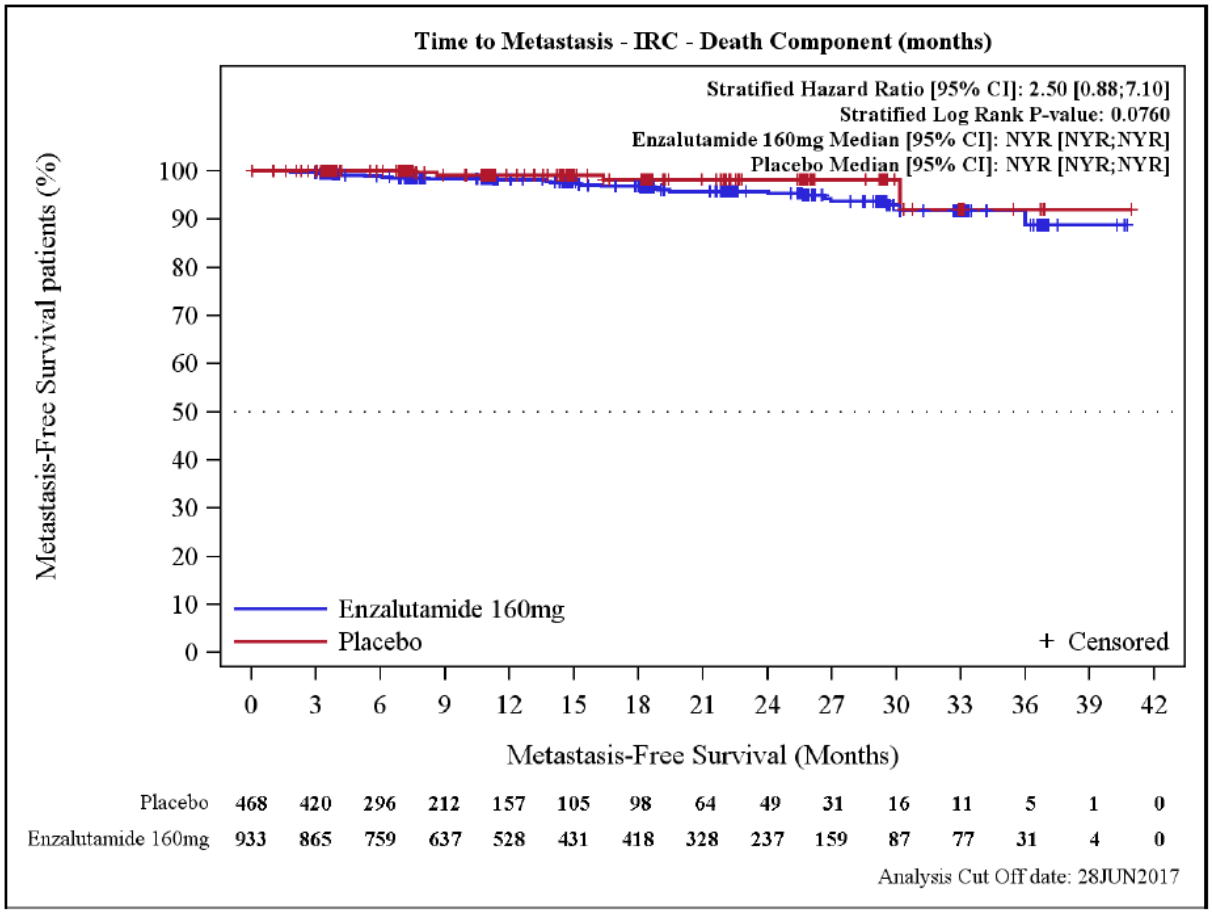

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ – Einzelkomponente – Todesfälle

Die Sensitivitätsanalysen für das „Metastasen-freie Überleben (MFS)“ zeigten folgende Ergebnisse (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4):

1. Es wurden auch Progressionen nach alternativen Therapien als Ereignis gewertet.

   HR: 0,31 (95 %-KI [0,25; 0,37]), p < 0,0001

2. Jeglicher Todesfall nach Behandlungsende wurde als Ereignis gewertet.

   HR: 0,30 (95 %-KI [0,25; 0,36]), p < 0,0001

3. Beurteilung des Einflusses von antineoplastischen Therapien durch Zensierung derjenigen Patienten, welche eine antineoplastische Therapie ohne Nachweis einer Metastasierung erhalten haben.

   HR: 0,28 (95 %-KI [0,23; 0,33]), p < 0,0001

4. Auswertung des Metastasen-freien Überlebens auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt.

   HR: 0,32 (95 %-KI [0,26; 0,39]), p < 0,0001

5. Beurteilung des Einflusses einer klinischen Verschlechterung für Patienten, welche die Studienmedikation primär aufgrund eines unerwünschten Ereignisses – definiert durch den Prüfarzt – und vor Protokoll-definiertem Nachweis einer radiographischen Verschlechterung abgebrochen haben.

   HR: 0,33 (95 %-KI [0,28; 0,40]), p < 0,0001

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten somit das Ergebnis der Hauptanalyse. Die Abbildung 8 gibt einen Gesamtüberblick über die Primär- sowie Sensitivitätsanalysen.

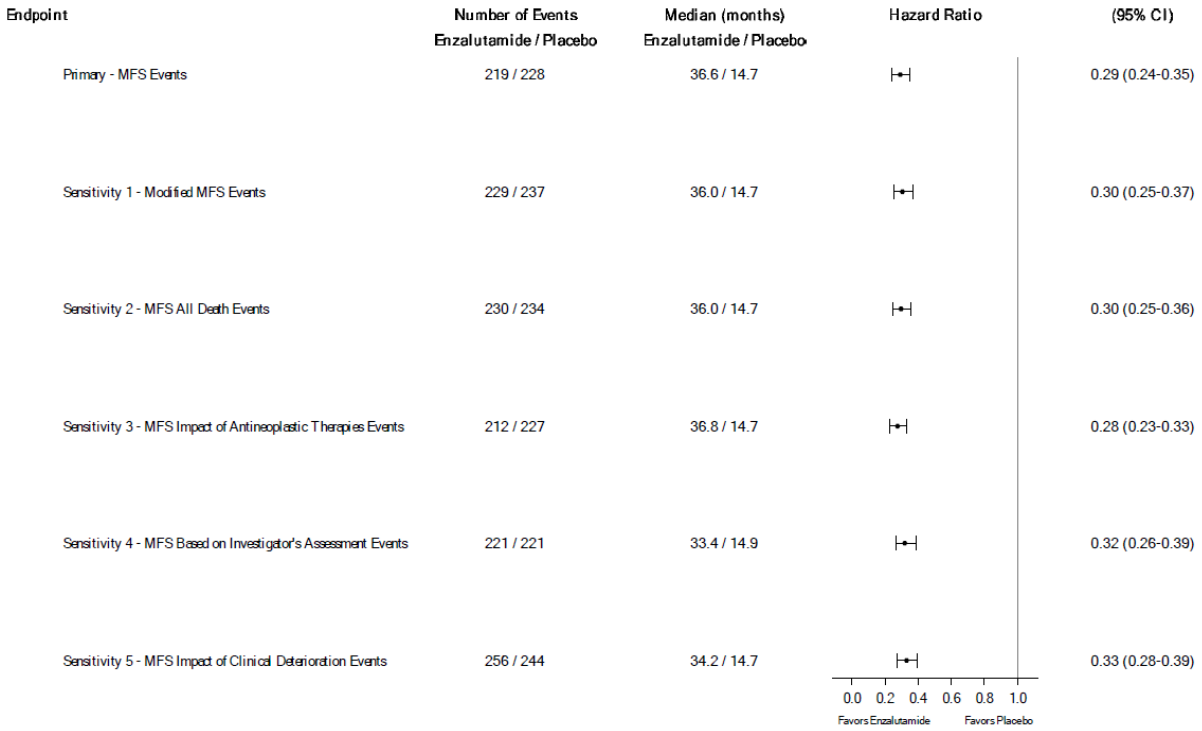

Abbildung 8: Forest-Plot für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ für die Primäranalyse sowie die Sensitivitätsanalysen

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur PSA-Progression“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Der Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ war gemäß der Leitlinien der *Prostate Cancer Working Group* 2 (PCWG2) definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten PSA-Wertes, welcher einer PSA-Progression zeigte und anschließend bestätigt wurde. Patienten, welche keine bestätigte PSA-Progression zum Zeitpunkt der Analyse aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung des PSA-Wertes vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Für Patienten mit einer Abnahme des PSA-Wertes in Woche 17, war das Datum der PSA-Progression definiert als das Datum an dem ein Anstieg um ≥ 25 % und einem absoluten Anstieg des PSA-Wertes von ≥ 2 µg/L (2 ng/mL) über dem Nadir dokumentiert wurde. Dieser PSA-Wert musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend gemessenen Wert bestätigt werden. Für Patienten die in Woche 17 keine Abnahme des PSA-Wertes zeigten, war das Datum der PSA-Progression definiert als das Datum an dem ein Anstieg um ≥ 25 % und einen absoluten Anstieg des PSA-Werts von ≥ 2 ng/mL über dem zu Studienbeginn gemessenen PSA-Wert dokumentiert wurde. Dieser PSA-Wert musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend gemessenen Wert bestätigt werden. Der PSA-Wert wurde bei *Screening*, an Studientag 1, in Woche 17 und dann alle 16 Wochen sowie bei der Sicherheits-Nachbeobachtung gemessen. Mit Ausnahme des PSA-Wertes bei Screening wurden die PSA-Werte nicht den Studienzentren und Patienten zur Verfügung gestellt. Ein nicht nachweisbarer PSA-Wert war definiert als ein Wert, der unterhalb der Quantifizierungsgrenze der zentral bewerteten PSA-Werte lag. Unabhängig von den PSA-Werten sollte die Studienmedikation bis zu einer radiographischen Progression fortgesetzt werden und der Prüfarzt die Fortführung der Studienmedikation nicht mehr als vorteilhaft erachtete. Während der Studie wurde von einem PSA-Anstieg ohne den Nachweis einer radiographischen Progression als Kriterium für einen Wechsel auf eine neue systemische antineoplastische Therapie stark abgeraten. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) sowie die Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zur PSA-Progression							
PROSPER	933	208 (22,3)	37,2 [33,2; n. e.]	468	324 (69,2)	3,9 [3,8; 4,0]	0,07 [0,05; 0,08] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
ITT: *Intention to Treat;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Dem PSA-Wert (PSA-Kinetik und PSA-Verdopplungszeit) wird in der Fachliteratur eine hohe klinische Relevanz zugemessen. Er ist innerhalb aller relevanten Leitlinien ein zentrales Element für die Therapiesteuerung und zur Bemessung der Aggressivität des Prostatakarzinoms bis hin zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Die mediane Zeit bis zu einer PSA-Progression betrug im Enzalutamid-Arm 37,2 Monate (95 %-KI: [33,2; n. e.]) und im Vergleichsarm 3,9 Monate (95 %-KI [3,8; 4,0]). Das entspricht einer Differenz der Mediane von 33,3 Monaten zugunsten von Enzalutamid. Insgesamt zeigte sich unter Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe eine um 93 % geringere Wahrscheinlichkeit, dass eine PSA-Progression bis zum Datenschnitt auftrat. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,07; 95 %-KI [0,05; 0,08]; p < 0,0001).

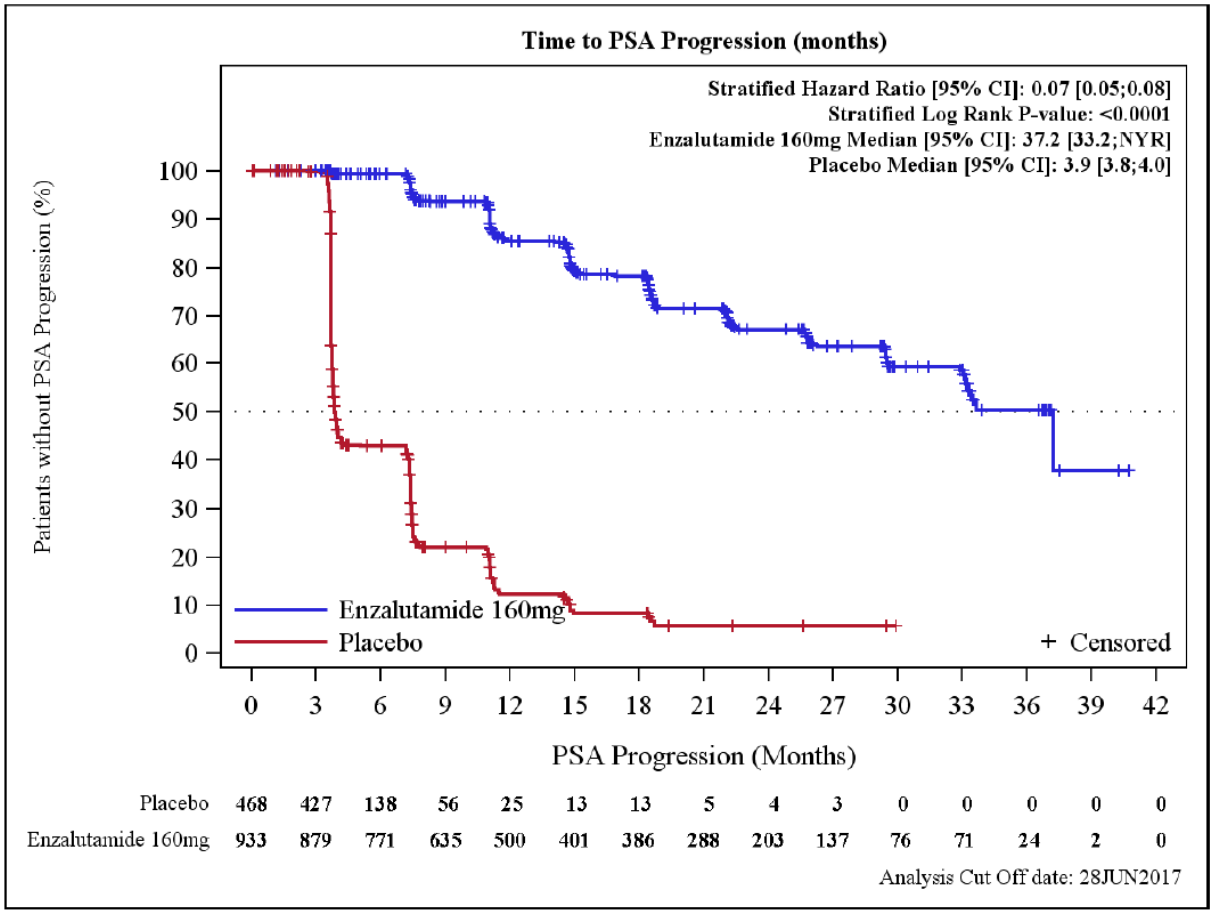

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt „PSA-Ansprechen“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts „PSA-Ansprechen“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Das PSA-Ansprechen wurde zu jeder Visite als eine PSA-Reduktion gegenüber Studienbeginn (ng/mL) anhand folgender maximaler Kategorien des PSA-Ansprechens berechnet: • PSA-Reduktion um ≥ 50 %; • PSA-Reduktion um ≥ 90 %; • PSA-Reduktion auf einen nicht nachweisbaren Wert. Ein nicht nachweisbarer PSA-Wert war definiert als ein Wert, der unterhalb der Quantifizierungsgrenze der zentral bewerteten PSA-Werte lag (die untere Nachweisgrenze betrug 0,02 ng/mL). Das PSA-Ansprechen musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend gemessenen Wert bestätigt werden. Fehlende PSA-Werte wurden als *Nonresponder* gekennzeichnet. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ erfolgte eine Darstellung der Dichotomen-Analyse auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) sowie die Sicherheitsnachbeobachtung beinhaltete.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „PSA-Ansprechen“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**		**Vergleichsgruppe**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][b] p-Wert**	**OR [95 %-KI][c] p-Wert**	**ARR [95 %-KI][d] p-Wert**
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 %							
PROSPER	933	712 (76,3)	468	11 (2,4)	32,47 [18,09; 58,28] p < 0,0001	133,85 [72,24; 248,01] p < 0,0001	73,96 % [70,91 %; 77,02 %] p < 0,0001
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 90 %							
PROSPER	933	522 (55,9)	468	2 (0,4)	130,92 [32,80; 522,53] p < 0,0001	295,93 [73,35; 1.193,91] p < 0,0001	55,52 % [52,28 %; 58,76 %] p < 0,0001
PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr nachweisbare Level							
PROSPER	933	90 (9,6)	468	0 (0,0)	n. a.	n. a.	11,60 % [2,27 %; 20,93 %] p = 0,0148

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Probit-Regressionsmodell
c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell
d: Basierend auf einem Modell mit Binomialverteilung
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.
ARR: Absolute Risikoreduktion; ITT: *Intention to Treat;* KI: Konfidenzintervall; n.a.: nicht anwendbar; OR: *Odds Ratio;* PSA: Prostataspezifisches Antigen; RR: Relatives Risiko

Die Ergebnisse in Tabelle 4-44 weisen für alle definierten Responsekriterien (≥ 50 %, ≥ 90 %, auf nicht mehr nachweisbare Level) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe auf.

Unter der Behandlung mit Enzalutamid zeigten 712/933 (76,3 %) der Patienten und in der Vergleichsgruppe 11/468 (2,4 %) der Patienten ein Ansprechen hinsichtlich des PSA-Wertes – Abnahme ≥ 50 % (RR: 32,47 (95 %-KI [18,09; 58,28]), p < 0,0001; OR: 133,85 (95 %-KI [72,24; 248,01]), p < 0,0001; ARR: 73,96 % (95 %-KI [70,91 %; 77,02 %]), p < 0,0001).

Während hinsichtlich eines PSA-Ansprechens – Abnahme ≥ 90 % noch 55,9 % (522/933) der Patienten unter Enzalutamid eine PSA-Ansprechen zeigten, waren dies in der Vergleichsgruppe nur noch 0,4 % (2/468) (RR: 130,92 (95 %-KI [32,80; 522,53]), p < 0,0001; OR: 295,93 (95 %-KI [73,35; 1.193,91]), p < 0,0001; ARR: 55,52 % (95 %-KI [52,28 %; 58,76 %]), p < 0,0001).

Eine Abnahme des PSA-Wertes auf nicht mehr nachweisbare Level konnte in der Vergleichsgruppe bei keinem Patienten (0/468) beobachtet werden. In der Enzalutamid-Gruppe wiesen 9,6 % (90/933) der Patienten eine Abnahme des PSA-Wertes auf nicht mehr nachweisbare Level auf. Auch dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (ARR: 11,60 % (95 -KI [2,27 %; 20,93 %]), p = 0,0148).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Patienten, welche keine neue antineoplastische Therapie zum Zeitpunkt der Analyse begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Zusätzlich zu der im statistischen Analyseplan *a priori* definierter Auswertung wurde in einer Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.4) der Einfluss einschließlich der bis zur Datenauswertung aufgetretenen Todesfälle als Ereignis untersucht. Wie in der Operationalisierung zum Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ bereits aufgeführt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2), wurde während der Studie davon abgeraten allein bei einem PSA-Anstieg ohne den Nachweis einer radiographischen Progression einen Wechsel auf eine neue systemische antineoplastische Therapie zu vollziehen. Für die Bewertung der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurden die im *Case Report Form* (CRF) erfassten Informationen zur Initiierung einer neuen Behandlung des Prostatakarzinoms nach Randomisierung genutzt. Alle Behandlungsmodalitäten, die ein Patient während der Studie erhalten hat, wurden in der Begleitmedikation des CRF erfasst. Da diese Klassifizierungen der Begleitmedikationen wesentlich für das Studienergebnis waren, wurden diese Begleitmedikationen vom medizinischen Studienmonitor unabhängig gereviewt und beurteilt, ob diese einer neuen antineoplastischen Therapie zugeordnet werden konnten. Der Klassifizierungsprozess fand vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank statt. Die vollständige Liste der Klassifikationen wurde vom medizinischen Studienmonitor unterschrieben und die Liste im Studienordner dokumentiert. Nach Aufhebung der Studienverblindung durften keine Änderungen an den Klassifikationen mehr vorgenommen werden. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) sowie die Langzeit-Nachbeobachtung beinhaltete. Darüber hinaus werden die in den Behandlungsarmen verabreichten nachfolgenden antineoplastischen Therapien tabellarisch gegenübergestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zur Minimierung einer potenziellen Verzerrung wurden die Klassifizierungen der erhaltenen Medikationen vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank beurteilt und auch nachträgliche Änderungen waren nicht mehr erlaubt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie							
PROSPER	933	142 (15,2)	39,6 [37,8; n. e.]	468	226 (48,3)	17,7 [16,2; 19,7]	0,21 [0,17; 0,26] p < 0,0001
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich der aufgetretenen Todesfälle							
PROSPER	933	152 (16,3)	39,6 [37,8; n. e.]	468	229 (48,9)	17,5 [15,9; 19,5]	0,22 [0,18; 0,27] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
ITT: *Intention to Treat;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Enzalutamid. Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ betrug dabei 39,6 Monate (95 %-KI [37,8; n. e.]) und war damit mehr als doppelt so lang wie in der Vergleichsgruppe (17,7 Monate; 95 %-KI [16,2; 19,7]). Die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid wiesen im Vergleich zur Vergleichsgruppe eine um 79 % reduzierte Wahrscheinlichkeit auf im Untersuchungszeitraum eine neue antineoplastische Therapie zu beginnen (HR: 0,21 (95 %-KI [0,17; 0,26]), p < 0,0001).

Auch im Rahmen der Sensitivitätsanalyse einschließlich der bis zur Analyse aufgetretenen Todesfälle konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid beobachtet und das Ergebnis der Primäranalyse bestätigt werden. Da der Sensitivitätsanalyse vergleichbar viele Todesfälle derjenigen Patienten bis zum Datenschnitt zugerechnet werden (Enzalutamid: 10 Patienten [0,9 %] vs. Vergleichsgruppe: 3 Patienten [0,6 %]), die zuvor

keine antineoplastische Therapie erhalten haben, ergeben sich nur minimale Abweichungen zur Primäranalyse (HR: 0,22 (95 %-KI [0,18; 0,27]), p < 0,0001).

Wie der Tabelle 4-48 entnommen werden kann, wurde Abirateronacetat mit 4,7 % (Enzalutamid) bzw. 16,3 % (Vergleichsgruppe) als häufigste erste nachfolgende antineoplastische Therapie verabreicht. Die häufige Verabreichung von Abirateronacetat spiegelt sich gleichzeitig auch in der notwendigen Kortikosteroid-Gabe (Prednison + Prednisolon: 2,3 % unter Enzalutamid; 8,6 % in der Vergleichsgruppe) wieder. Darauf folgte in der Enzalutamid-Gruppe der endokrine Wirkstoff Leuprorelin (4,4 %) und das Chemotherapeutikum Docetaxel (3,8 %). In der Vergleichsgruppe wurde als zweithäufigste nachfolgende antineoplastische Therapie Docetaxel verabreicht (9,5 %).

Insgesamt lässt sich aus den Daten schließen, dass die Patienten in der Studie in beiden Behandlungsarmen primär auf eine endokrine Therapie, Antiandrogene bzw. Immunstimulantien (Sipuleucel-T) gemäß Leitlinie umgestellt worden sind und nur ein geringer Anteil als erste nachfolgende antineoplastische Therapie eine Chemotherapie erhalten hat. Berücksichtigt werden muss allerdings, dass nicht in allen Ländern/Studienzentren jegliche endokrine Therapie bzw. Antiandrogene verfügbar sind, weshalb allein dadurch die Verabreichung einer Chemotherapie gegeben sein kann.

Auch bei Betrachtung aller nachfolgenden antineoplastischen Therapien nach Studienabbruch (siehe Tabelle 4-49) lässt sich erkennen, dass insgesamt die endokrinen Therapien und Antiandrogene den höchsten Anteil an post-Progressionstherapien ausmachen.

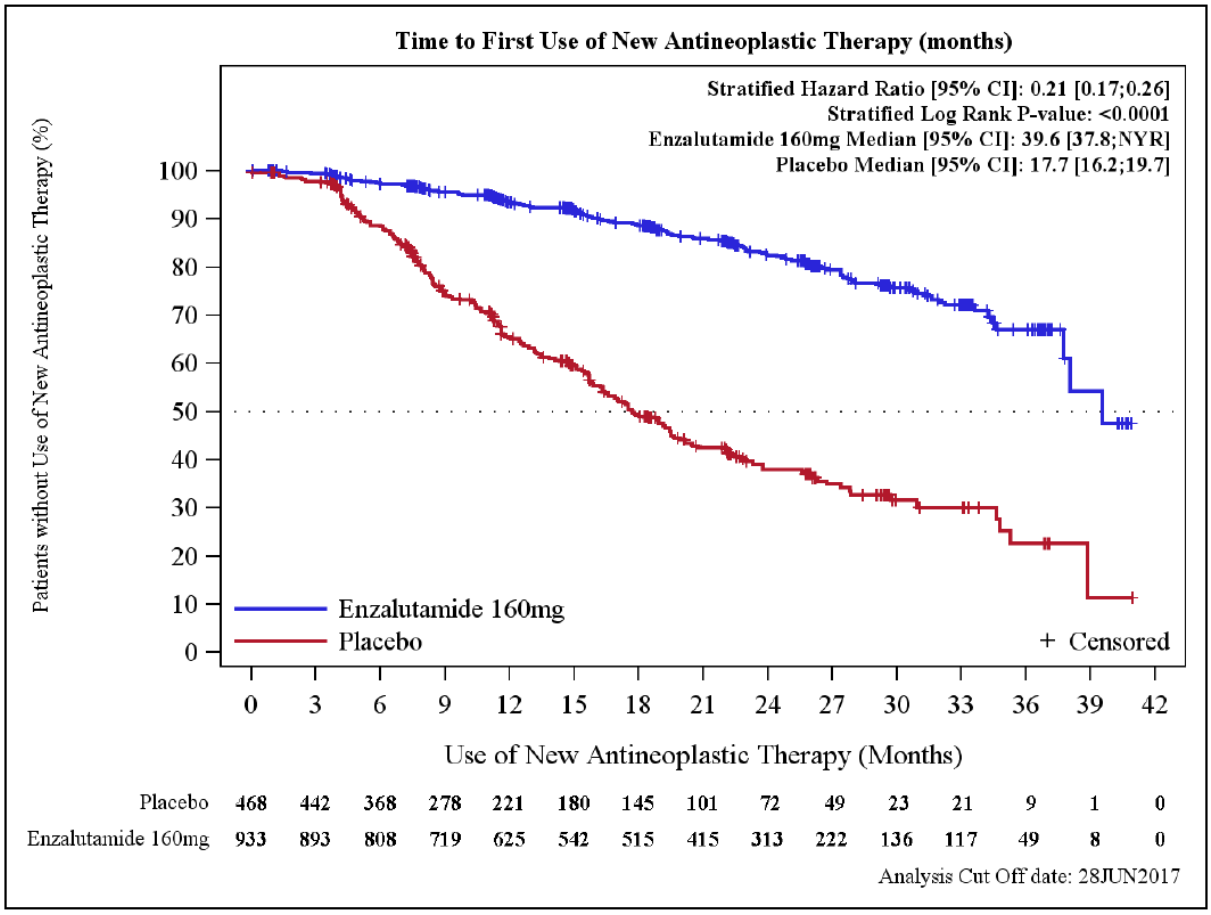

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

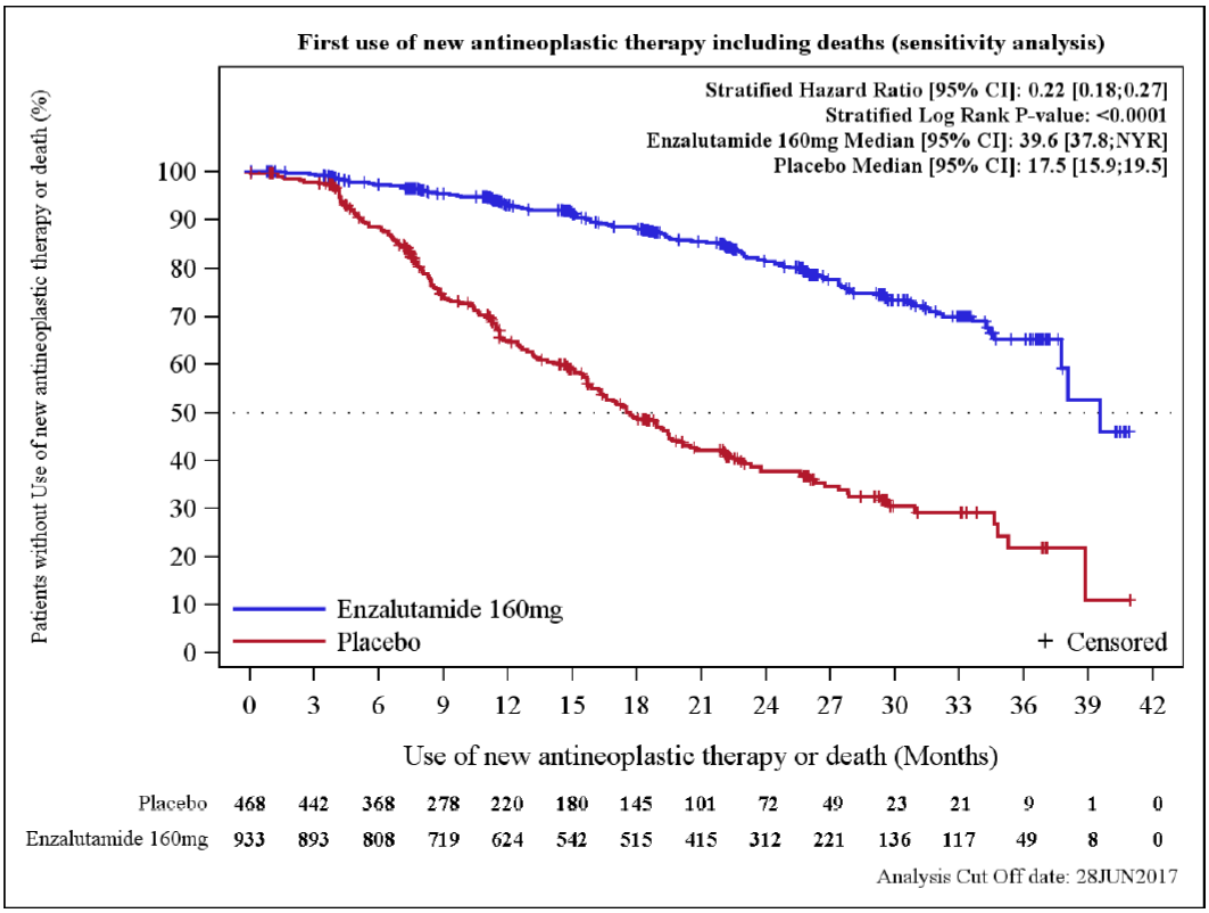

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich der aufgetretenen Todesfälle“

Tabelle 4-48: Auflistung der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie nach Abbruch der Studienmedikation, welche mehr als 1 % der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm erhalten haben

Antineoplastische Therapien	**Enzalutamid (N = 930)**	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Endokrine Therapie (ATC: L02)	147 (15,8 %)	142 (30,5 %)
Abirateron	44 (4,7 %)	76 (16,3 %)
Leuprorelin	41 (4,4 %)	16 (3,4 %)
Goserelin	30 (3,2 %)	12 (2,6 %)
Bicalutamid	12 (1,3 %)	20 (4,3 %)
Triptorelin	13 (1,4 %)	8 (1,7 %)
Antineoplastische Mittel (ATC: L01)	49 (5,3 %)	48 (10,3 %)
Docetaxel	35 (3,8 %)	44 (9,5 %)
Kortikosteroide für die systemische Gabe (ATC: H02)	24 (2,6 %)	45 (9,7 %)
Prednison	17 (1,8 %)	25 (5,4 %)
Prednisolon	5 (0,5 %)	15 (3,2 %)
Dexamethason	2 (0,2 %)	5 (1,1 %)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitaltraktes (ATC: G03)	15 (1,6 %)	31 (6,7 %)
Antiandrogene	12 (1,3 %)	29 (6,2 %)
Medikamente für Knochenerkrankungen (ATC: M05)	25 (2,7 %)	21 (4,5 %)
Denosumab	13 (1,4 %)	14 (3,0 %)
Zolendronsäure	12 (1,3 %)	7 (1,5 %)
Immunstimulantien (ATC: L03)	1 (0,1 %)	6 (1,3 %)
Sipuleucel-T	1 (0,1 %)	5 (1,1 %)
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung		

Tabelle 4-49: Auflistung der antineoplastischen Therapien, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Arms während der Behandlung erhielten

Antineoplastische Therapien	**Enzalutamid (N = 930)**	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Anzahl der Patienten, die mindestens 1 antineoplastische Therapie nach Studienbeginn erhielten	244 (26,2 %)	258 (55,5 %)
Antineoplastisches Arzneimittel	89 (9,6 %)	98 (21,1 %)
Docetaxel	72 (7,7 %)	94 (20,2 %)
Kortikosteroide (systemische Gabe)	36 (3,9 %)	65 (14,0 %)
Prednison	21 (2,3 %)	38 (8,2 %)
Medikamente für Knochenerkrankungen	44 (4,7 %)	64 (13,8 %)
Denosumab	25 (2,7 %)	38 (8,2 %)
Zolendronsäure	21 (2,3 %)	26 (5,6 %)
Endokrine Therapie	167 (18,0 %)	185 (39,8 %)
Abirateron	65 (7,0 %)	129 (27,7 %)
Leuprorelin	49 (5,3 %)	21 (4,5 %)
Bicalutamid	15 (1,6 %)	29 (6,2 %)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitaltraktes	23 (2,5 %)	56 (12,0 %)
Antiandrogene	20 (2,2 %)	51 (11,0 %)
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Patienten, welche keine zytotoxische Chemotherapie zum Zeitpunkt der Analyse begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Zusätzlich zu der im statistischen Analyseplan *a priori* definierter Auswertung wurde in einer Sensitivitätsanalyse (siehe Abschnitt 4.2.5.4) einschließlich der aufgetretenen Todesfälle als Ereignis untersucht. Für die Bewertung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wurden die im *Case Report Form* (CRF) erfassten Informationen zur Initiierung einer neuen Behandlung des Prostatakarzinoms nach Randomisierung genutzt. Alle Behandlungsmodalitäten, die ein Patient während der Studie erhalten hat, wurden in der Begleitmedikation des CRF erfasst. Da diese Klassifizierungen der Begleitmedikationen wesentlich für das Studienergebnis waren, wurden diese Begleitmedikationen vom medizinischen Studienmonitor unabhängig gereviewt und beurteilt, ob diese einer zytotoxischen Chemotherapie zugeordnet werden konnten. Der Klassifizierungsprozess fand vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank statt. Die vollständige Liste der Klassifikationen wurde vom medizinischen Studienmonitor unterschrieben und die Liste im Studienordner dokumentiert. Nach Aufhebung der Studienverblindung durften keine Änderungen an den Klassifikationen mehr vorgenommen werden. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analyse sowie der Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) sowie die Langzeit-Nachbeobachtung beinhaltete. Darüber hinaus werden die in den Behandlungsarmen verabreichten nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapien tabellarisch gegenübergestellt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Zur Minimierung einer potenziellen Verzerrung wurden die Klassifizierungen der erhaltenen Medikationen vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank beurteilt und auch nachträgliche Änderungen waren nicht mehr erlaubt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie							
PROSPER	933	85 (9,1)	n. e. [38,1; n. e.]	468	96 (20,5)	39,7 [38,9; 41,3]	0,38 [0,28; 0,51] p < 0,0001
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse „Chemotherapie-freies Überleben (einschließlich der aufgetretenen Todesfälle)“							
PROSPER	933	157 (16,8)	38,1 [37,8; n. e.]	468	132 (28,2)	34,0 [30,3; 39,7]	0,50 [0,40; 0,64] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
ITT: *Intention to Treat;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Während die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie im Enzalutamid-Arm noch nicht erreicht wurde (95 %-KI: [38,1; n. e.]), betrug diese im Vergleichsarm 39,7 Monate (95 %-KI [38,9; 41,3]). Insgesamt erhielten 9,1 % (85/933) der Patienten unter Enzalutamid und 20,5 % (96/468) der Patienten in der Vergleichsgruppe eine zytotoxische Chemotherapie. Eine Behandlung mit Enzalutamid senkte die Wahrscheinlichkeit für den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie um 62 % gegenüber der Vergleichsgruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (HR: 0,38 (95 %-KI [0,28; 0,51]), p < 0,0001).

Auch unter Einbeziehung der aufgetretenen Todesfälle (Sensitivitätsanalyse) war der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,50 (95 %-KI [0,40; 0,64]), p < 0,0001). Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ betrug dabei 38,1 Monate (95 %-KI [37,8; n. e.]) und war damit circa vier Monate länger als in der Vergleichsgruppe (34,0 Monate; 95 %-KI [30,3; 39,7]).

Wie der nachfolgenden Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 entnommen werden kann, wurde den Patienten in der Enzalutamid-Gruppe sowie in der Vergleichsgruppe fast ausschließlich Docetaxel als erste zytotoxische Chemotherapie verabreicht. Das Taxan Docetaxel besitzt einen Anteil von 80,5 % (Enzalutamid-Arm) bzw. 94,9 % (Vergleichsgruppe) an allen zytotoxischen Chemotherapien.

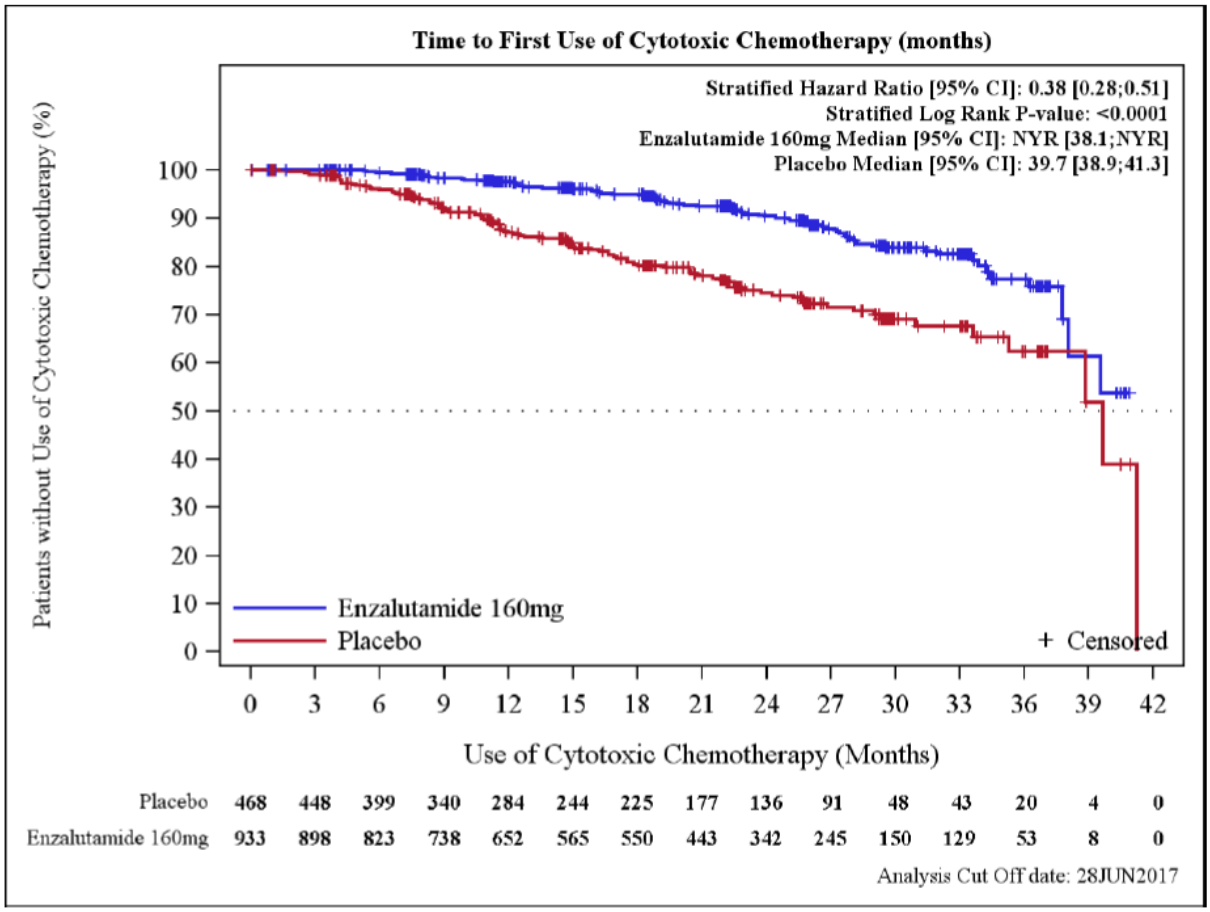

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

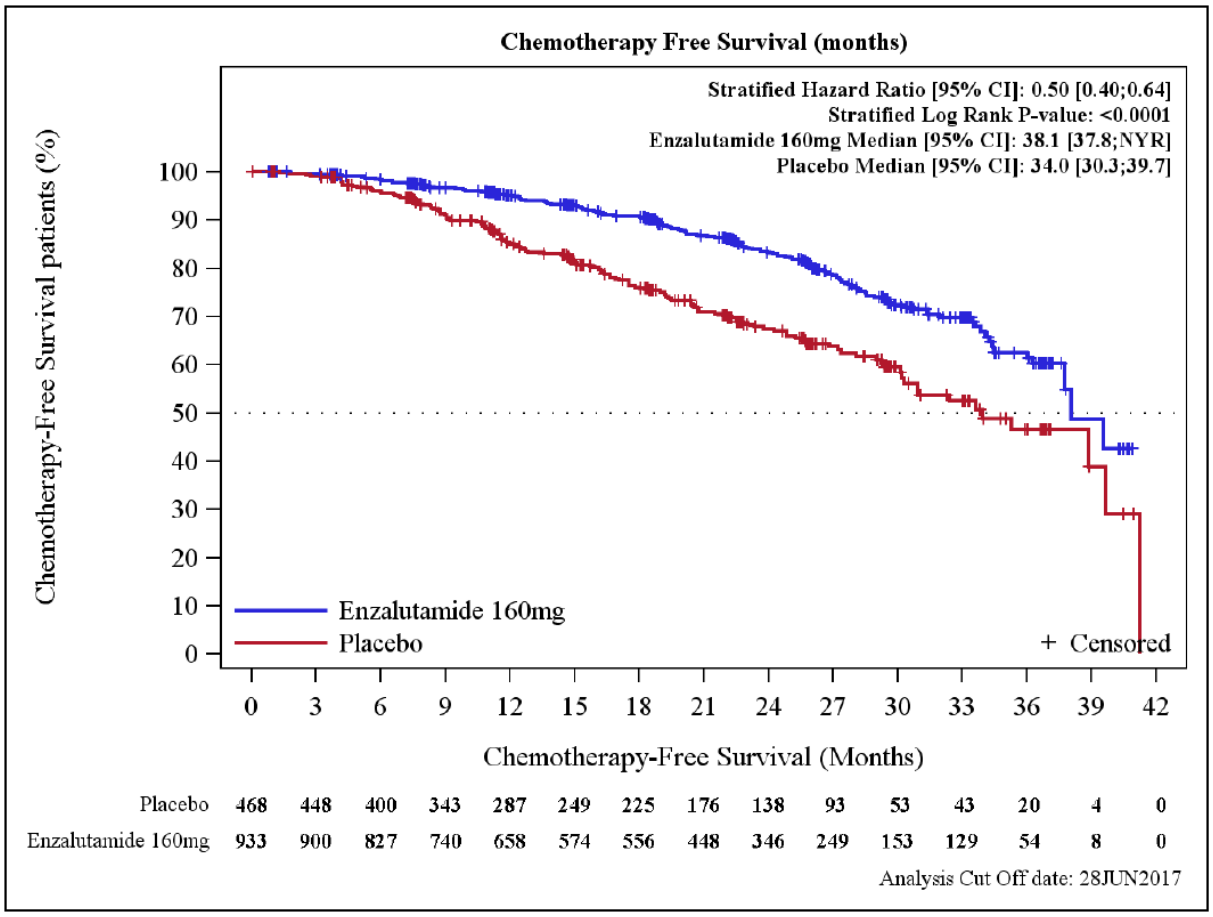

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben (einschließlich der aufgetretenen Todesfälle)“

Tabelle 4-53: Auflistung der ersten nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapie nach Abbruch der Studienmedikation

ATC	**Enzalutamid (N = 930)**	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Antineoplastische Mittel (ATC: L01)	87 (9,4 %)	98 (21,1 %)
Docetaxel	70 (7,5 %)	93 (20,0 %)
Estramustin	5 (0,5 %)	1 (0,2 %)
Fluorouracil	4 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Capecitabin	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Carboplatin	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)
Azacitidin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Bendamustin	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Cabazitaxel	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Cyclophosphamid	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Etoposid	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Gemcitabin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Mitoxantron	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Vinorelbin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Immunstimulantien (ATC: L03)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Ubenimex	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung		

Tabelle 4-54: Auflistung jeglicher nachfolgenden zytotoxischen Chemotherapie nach Abbruch der Studienmedikation

ATC	**Enzalutamid (N = 930)**	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Anzahl der Patienten, die mindestens eine zytotoxische Chemotherapie nach Studienbeginn erhielten	88 (9,5 %)	98 (21,1 %)
Antineoplastische Mittel (ATC: L01)	87 (9,4 %)	98 (21,1 %)
Docetaxel	72 (7,7 %)	94 (20,2 %)
Cabazitaxel	8 (0,9 %)	23 (4,9 %)
Carboplatin	3 (0,3 %)	4 (0,9 %)
Estramustin	5 (0,5 %)	2 (0,4 %)
Cyclophosphamid	3 (0,3 %)	2 (0,4 %)
Fluorouracil	4 (0,4 %)	1 (0,2 %)
Mitoxantron	1 (0,1 %)	3 (0,6 %)
Capecitabin	3 (0,3 %)	0 (0,0 %)
Etoposid	0 (0,0 %)	3 (0,6 %)
Azacitidin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Bendamustin	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Gemcitabin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Vinorelbin	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Kortikosteroide für den systemischen Gebrauch (ATC: H02)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Dexamethason	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Immunstimulantien (ATC: L03)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Ubenimex	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts „Zeit bis zur Schmerzprogression“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die Bewertung der Schmerzprogression erfolgte anhand des Fragebogens BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*). Der BPI-SF ist ein validierter Fragebogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2), welcher von den Patienten beantwortet wird und dazu dient, die Schmerzintensität, die Wirkung des Schmerzes auf das tägliche Leben sowie den Gebrauch einer Schmerzmedikation zu messen. Die Zeit bis zur Schmerzprogression war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einer Schmerzprogression, welche einen Anstieg um zwei oder mehr Punkte in der Frage 3 des BPI-SF („*Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours*“ – Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden) seit Studienbeginn bedeutete. Patienten, welche keine Schmerzprogression bis zum Zeitpunkt der Analyse erfuhren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben werden nachfolgend – unter Berücksichtigung des ursprünglichen statistischen Analyseplans (SAP) sowie des speziellen SAP für die PRO-Endpunkte – die folgenden zwei Auswertungen dargestellt: • Erstmaliges Auftreten einer Schmerzprogression: Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer Schmerzprogression • Anhaltende Schmerzprogression: Zeit von der Randomisierung bis zu einer Schmerzprogression, die in zwei aufeinanderfolgenden Visiten nachweisbar sein musste Der Schmerz wurde auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte Schmerzfreiheit und 10 Punkte die höchste Schmerzstufe bedeuteten, und sich die Angabe der Patienten nach ihren schlimmsten erfahrenen Schmerzen der vergangenen 24 Stunden richtete. Eine Erhebung des BPI-SF fand an Tag 1 der Studie, Woche 17, alle 16 Wochen, beim *Safety-Follow-up* sowie beim Langzeit-*Follow-up* alle 16 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche die Visite im Studienzentrum durchführten. Das Personal der Studienzentren sammelte die Fragebögen zu den genannten Visiten. Es war wichtig, dass die Patienten die verwendete Sprache im Fragebogen flüssig lesen konnten und, dass die Patienten den Fragebogen ohne Beeinflussung des Prüfarztes, Personal des Studienzentrums oder durch irgendjemand anderen vervollständigten. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langzeitnachbeobachtung (für Patienten die die Visite in der Klinik abhielten) beinhaltete. Für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der ITT-Population.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)							
PROSPER	933	390 (41,8)	18,5 [18,3; 22,1]	468	165 (35,3)	18,5 [14,8; 25,8]	0,98[d] [0,82; 1,18] p = 0,8383
Zeit bis zur anhaltenden Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)							
PROSPER	933	255 (27,3)	34,7 [29,7; 36,9]	468	116 (24,8)	30,5 [22,1; n. e.]	0,82 [0,66; 1,03] p = 0,0850

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
d: Die Abweichung der HR mit dem dazugehörigen 95%-KI im Vergleich zum klinischen Studienbericht liegt an dem angepassten Umgang mit den Patienten, die einen fehlenden Wert zu Baseline und mindestens einen nicht fehlenden Wert zu den nachfolgenden Zeitpunkten hatten. Solche Patienten wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Hinsichtlich der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Schmerzprogression, definiert als eine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte in der Frage 3 des BPI-SF, zeigte sich eine vergleichbare mediane Zeit bis zum Beginn einer Schmerzprogression in beiden Behandlungsarmen (Enzalutamid: 18,5 Monate (95 %-KI: [18,3; 22,1]) vs. Vergleichsgruppe: 18,5 Monate (95 %-KI: [14,8; 25,8])). Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,98 nicht statisch signifikant (95 %-KI [0,82; 1,18], p = 0,8383).

Auch bei Betrachtung der Zeit bis zur anhaltenden Schmerzprogression konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (HR: 0,82 (95 %-KI [0,66; 1,03]), p = 0,0850). Allerdings zeigte sich unter Enzalutamid eine längere mediane Zeit bis zum Auftreten einer anhaltenden Schmerzprogression (34,7 Monate vs. 30,5 Monate).

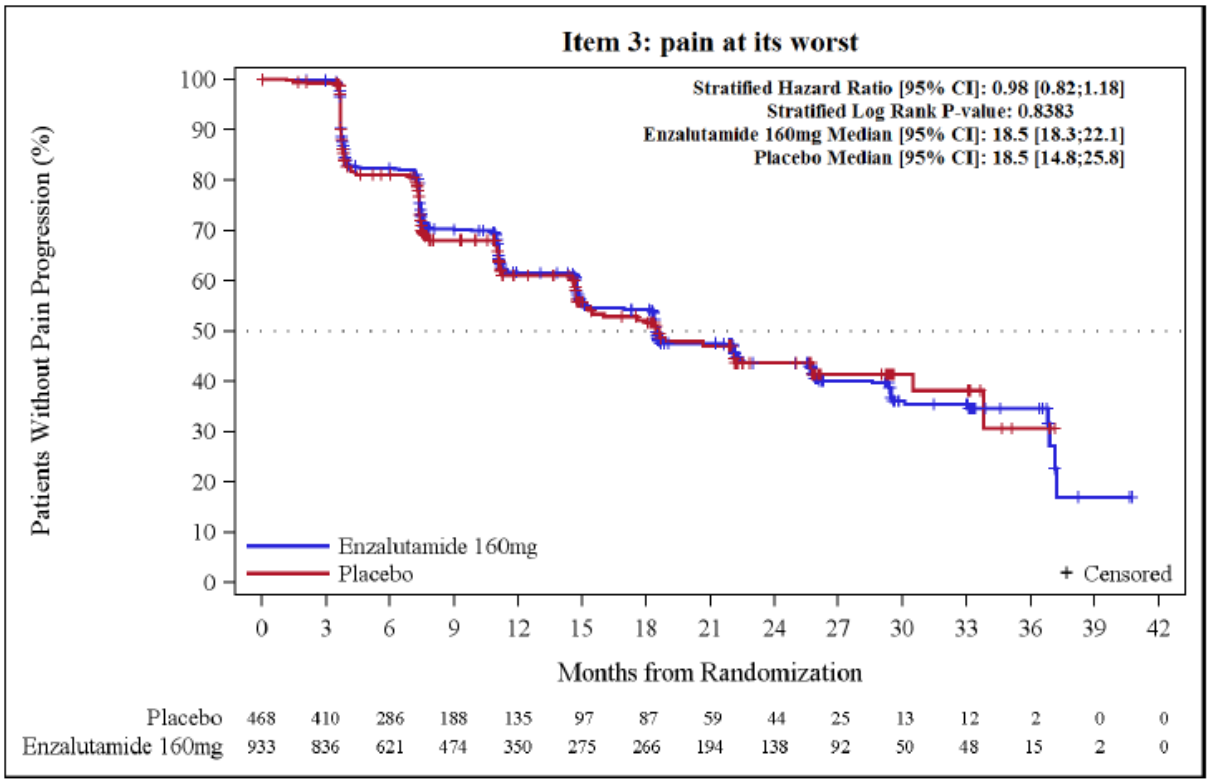

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)“

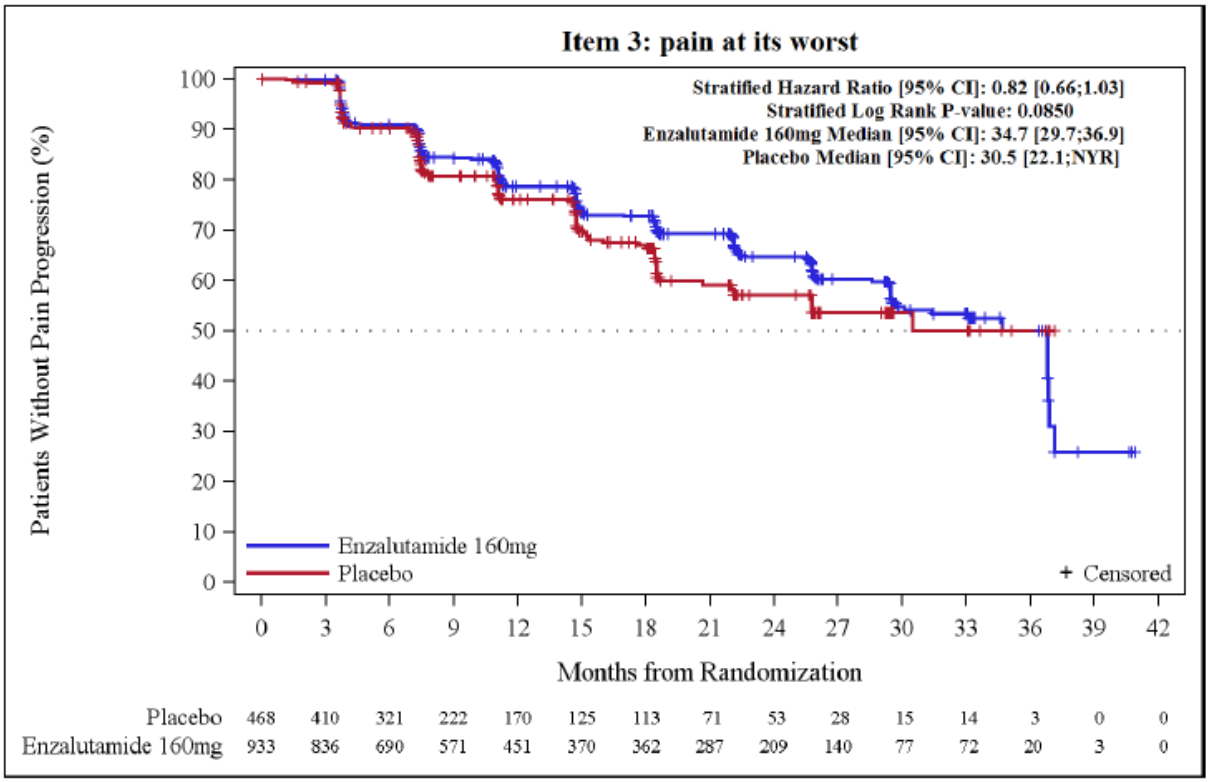

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur anhaltenden Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.7 Endpunkt „Schmerz“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die Erhebung des Endpunkts Schmerz erfolgte unter Verwendung des Fragebogens BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*), welcher von Patienten beantwortet wird und dazu dient, die Schmerzintensität, die Wirkung des Schmerzes auf das tägliche Leben sowie den Gebrauch einer Schmerzmedikation zu messen. Die mittlere Schmerzintensität (*Mean pain intensity score*) errechnete sich dabei aus dem Durchschnitt der Punktzahlen der Fragen 3, 4, 5 und 6 des BPI (schlimmster Schmerz in den vorangegangenen 24 Stunden, geringster Schmerz in den vorangegangenen 24 Stunden, durchschnittliche Schmerzen, Schmerzen im Augenblick). Der Schmerz wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte Schmerzfreiheit und 10 Punkte die höchste Schmerzstufe bedeuteten, und sich die Angabe der Patienten nach ihren schlimmsten erfahrenen Schmerzen der vergangenen 24 Stunden richtete. Der stärkste Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) war definiert als Frage 3 des BPI. Die Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) errechnete sich aus den Fragen 9A-G (generelle Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Personen, Schlaf und Lebensgenuss). Die Bewertung der Beeinflussung erfolgte anhand einer Skala von 0 bis 10 Punkten je Frage. Der Mittelwert konnte herangezogen werden, sobald mehr als 50 % der Fragen (4 von 7) je Beurteilung vollständig ausgefüllt wurden. Eine Erhebung des BPI-SF fand an Tag 1 der Studie, Woche 17, alle 16 Wochen, bei der Sicherheits-Nachbeobachtung sowie bei der Langzeit-Nachbeobachtung alle 16 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche die Visite im Studienzentrum durchführten. Das Personal der Studienzentren sammelte die Fragebögen zu den genannten Visiten. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Fehlende Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für den Endpunkt „Schmerz“ erfolgte eine Darstellung der Veränderung in Woche 33 und 97 gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) auf Basis der ITT-Population.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Schmerz“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sowohl in der Auswertungswoche 33 als auch zum Auswertungszeitpunkt in Woche 97 betrug die Rücklaufquote über 90 % sowie der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 5 % (siehe Abbildung 17) bezogen auf die Patienten, welche je Visite noch einen Fragebogen ausfüllen konnten.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz“ wurde daher insgesamt für beide Auswertungszeitpunkte mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Eine Erhebung des *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF) fand an Tag 1 der Studie, Woche 17, darauffolgend alle 16 Wochen, bei der Sicherheits-Nachbeobachtung sowie im Rahmen einer Langzeit-Nachbeobachtung alle 16 Wochen für diejenigen Patienten statt, welche die Visite im Studienzentrum absolvierten. Einbezogen wurde alle Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einer Erhebung nach Studienbeginn. In der Langzeit-Nachbeobachtung wurde die Rücklaufquote nur auf diejenigen Patienten berechnet, die ihre Visite im Rahmen des Studienzentrums durchgeführt hatten und somit die Möglichkeit besaßen den Fragebogen auszufüllen.

Die nachfolgende Tabelle 4-60 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten der Fragebögen je Visite bezogen auf die ITT-Population sowie auf den Anteil der möglichen Patienten je Auswertungszeitpunkt. Bezogen auf die ITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 33 gewährleistet. Betrachtet man allerdings den Anteil der Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite, so ist erkennbar, dass die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bis Woche 177 überwiegend über 90 % betragen und somit sehr hoch sind. Lediglich in Woche 177 (Enzalutamid-Behandlungsarm: 85,7 %) sowie in Woche 166 (Vergleichsgruppe: 88,9 %) liegen die Rücklaufquoten unter 90 %.

Tabelle 4-60: Rücklaufquoten zum stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) (BPI-SF Frage 3), Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9) sowie der mittleren Schmerzintensität (*Mean pain intensity score*) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite

Visite	**Enzalutamid (N = 933)**			**Vergleichsgruppe (N = 468)**		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**	**Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population**	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**
Studienbeginn	887 (95,1 %)	933	887 (95,1 %)	439 (93,8 %)	468	439 (93,8 %)
Woche 17	842 (90,3 %)	888	842 (94,8 %)	421 (90,0 %)	444	421 (94,8 %)
Woche 33	742 (79,5 %)	795	742 (93,3 %)	343 (73,3 %)	365	343 (94,0 %)
Woche 49	637 (68,3 %)	685	637 (93,0 %)	250 (53,4 %)	268	250 (93,3 %)
Woche 65	536 (57,5 %)	580	536 (92,4 %)	193 (41,2 %)	208	193 (92,8 %)
Woche 81	438 (47,0 %)	483	438 (90,7 %)	148 (31,6 %)	158	148 (93,7 %)
Woche 97	366 (39,2 %)	389	366 (94,1 %)	96 (20,5 %)	103	96 (93,2 %)
Woche 113	276 (29,6 %)	287	276 (96,2 %)	73 (15,6 %)	73	73 (100,0 %)
Woche 129	193 (20,7 %)	200	193 (96,5 %)	41 (8,8 %)	43	41 (95,4 %)
Woche 145	116 (12,4 %)	118	116 (98,3 %)	21 (4,5 %)	22	21 (95,5 %)
Woche 161	40 (4,3 %)	40	40 (100,0 %)	8 (1,7 %)	9	8 (88,9 %)
Woche 177	6 (0,6 %)	7	6 (85,7 %)	1 (0,2 %)	1	1 (100,0 %)

ITT: *Intention to Treat;* N: Anzahl der Patienten in der Auswertung

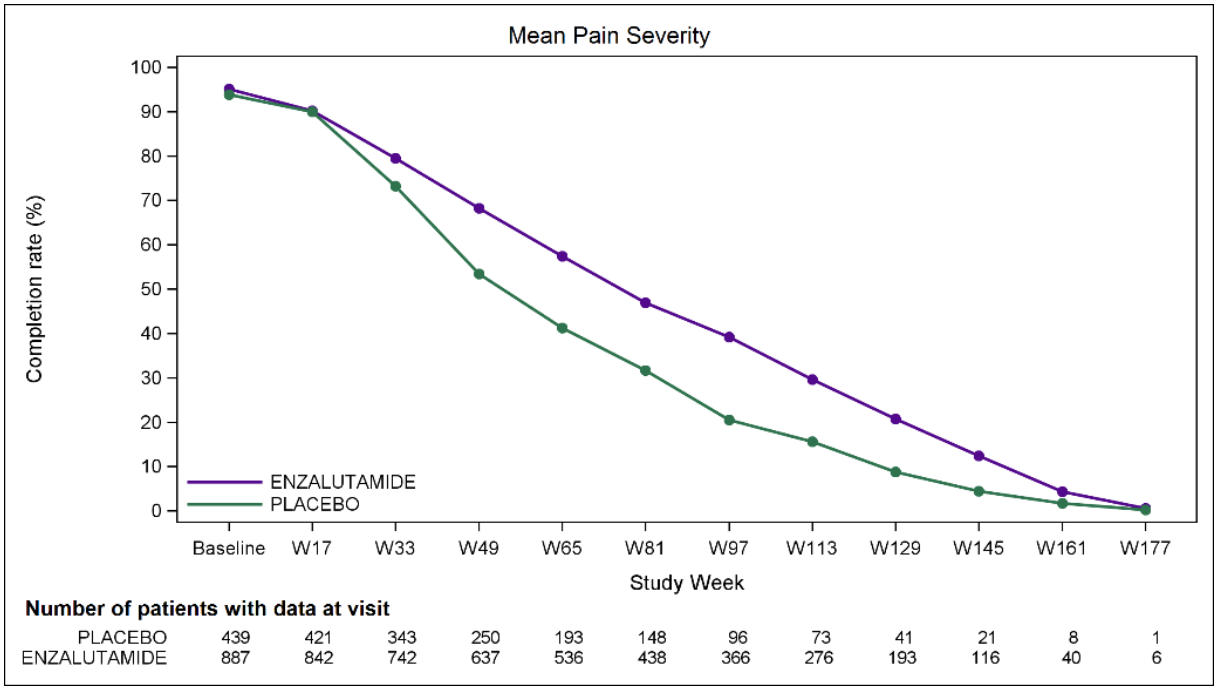

Abbildung 16: Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population am Beispiel des *Mean pain severity score*

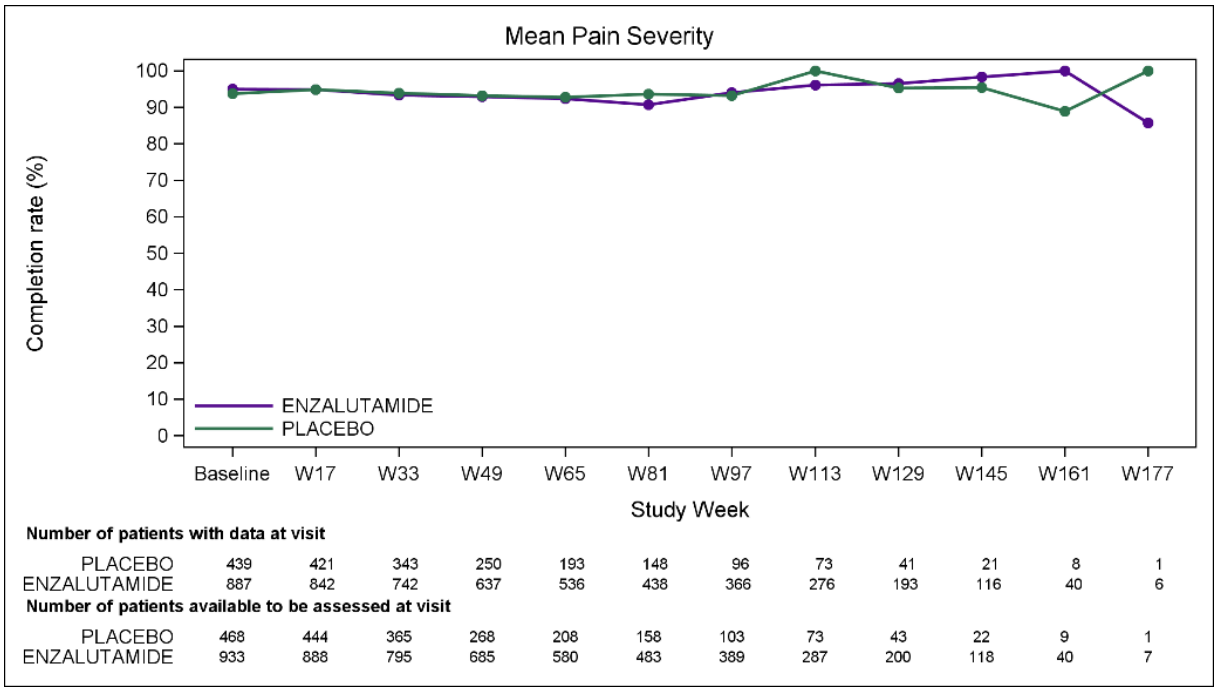

Abbildung 17: Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite über den Studienzeitraum am Beispiel des *Mean pain severity score*

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**		**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	**Mittelwert (SD)**		**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	**Hedges' g (95 %-KI)**
		Baseline	**Auswertungs-woche**			**Baseline**	**Auswertungs-woche**			
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) (BPI-SF Frage 3) in Woche 33										
PROSPER	838	1,24 (2,09)	1,53 (2,30)	0,38 (0,10)	415	1,01 (1,94)	1,19 (2,04)	0,18 (0,13)	0,20 [-0,07; 0,46] p = 0,1418	0,08 [-0,05; 0,21]
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) (BPI-SF Frage 3) in Woche 97										
PROSPER	838	1,24 (2,09)	1,54 (2,35)	0,44 (0,12)	415	1,01 (1,94)	1,49 (2,29)	0,63 (0,21)	-0,19 [-0,64; 0,26] p = 0,4149	-0,08 [-0,31; 0,15]
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9) in Woche 33										
PROSPER	838	0,75 (1,47)	1,11 (1,82)	0,44 (0,07)	415	0,59 (1,43)	0,78 (1,54)	0,28 (0,10)	0,16 [-0,04; 0,36] p = 0,1229	0,08 [-0,05; 0,21]
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9) in Woche 97										
PROSPER	838	0,75 (1,47)	1,19 (1,92)	0,56 (0,09)	415	0,59 (1,43)	1,03 (1,71)	0,73 (0,15)	-0,18 [-0,51; 0,15] p = 0,2944	-0,10 [-0,34; 0,13]

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**		**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	**Mittelwert (SD)**		**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	**Hedges' g (95 %-KI)**
		Baseline	**Auswertungs-woche**			**Baseline**	**Auswertungs-woche**			
Mittlere Schmerzintensität (*Mean pain intensity score*) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 33										
PROSPER	838	0,93 (1,50)	1,21 (1,76)	0,32 (0,07)	415	0,71 (1,35)	0,92 (1,49)	0,21 (0,09)	0,11 [-0,08; 0,30] p = 0,2677	0,06 [-0,07; 0,19]
Mittlere Schmerzintensität (*Mean pain intensity score*) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 97										
PROSPER	838	0,93 (1,50)	1,30 (1,91)	0,45 (0,09)	415	0,71 (1,35)	1,06 (1,50)	0,48 (0,16)	-0,04 [-0,38; 0,31] p = 0,8378	-0,02 [-0,25; 0,21]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.
BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; KI = Konfidenzintervall; LS-*Mean*, *Least Square Mean;* LS-MD = *Least Square Mean Difference*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement*; SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*; SMD = *Standardized Mean Difference*

Gemessen wurde die Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 33 und Woche 97 für die „mittlere Schmerzintensität“ (*Mean pain intensity score*) (BPI Frage 3-6), den „stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ *(pain severity score)* (BPI Frage 3) sowie die „Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ *(pain interference score)* (BPI Frage 9A-G).

Da sich die Hochrisiko-Patienten im nicht-metastasierten kastrationsresistenten Stadium in einem asymptomatischen Stadium befinden, ist die Messung des Schmerzes zwar von Relevanz, jedoch in diesem frühen Stadium oftmals noch nicht von klinischer Ausprägung. Wie der Tabelle 4-61 entnommen werden kann, liegen die Werte zu Studienbeginn für den BPI-SF in den beiden Behandlungsgruppen zwischen 0,59 und 1,24, was mit keiner Schmerzbeeinträchtigung gleichgesetzt werden kann.

Die „mittlere Schmerzintensität“ (*Mean pain intensity score*) stieg bei Patienten unter Enzalutamid zwischen Studienbeginn und Woche 33 im Mittel um 0,32 (SE: 0,07) Punkte an. Bei Patienten in der Vergleichsgruppe erhöhte sich die Punktzahl im Mittel um 0,21 (SE: 0,09). Die LS-MD betrug 0,11 (95 %-KI [-0,08; 0,30]) und zeigte mit einem p-Wert von p = 0,2677 keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In Woche 97 ergab sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (LS-MD: -0,04 (95 %-KI [-0,38; 0,31]), p = 0,8378), mit dem Unterschied, dass die mittlere Schmerzintensität unter Enzalutamid geringer Anstieg (0,45 vs. 0,48).

Auch für den „stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ *(pain severity score)* und die „Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ *(pain interference score)* konnte ein ähnliches Ergebnis wie für die mittlere Schmerzintensität beobachtet werden. Während der Anstieg der Schmerzpunktzahl in Woche 33 in der Enzalutamid-Gruppe im Mittel mit 0,38 (SE: 0,10; *pain severity score*) und 0,44 (SE: 0,07; *pain interference score*) größer ausfiel als in der Vergleichsgruppe mit 0,18 (SE: 0,13; *pain severity score*) und 0,28 (SE: 0,10; *pain interference score*), fiel dieser in der Woche 97 geringer unter Enzalutamid aus (*pain severity score:* 0,44 vs. 0,63; *pain interference score:* 0,56 vs. 0,73). Sowohl für den „stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ (Woche 33: LS-MD: 0,20 (95 %-KI [-0,07; 0,46]), p = 0,1418; Woche 97: LS-MD: -0,19 (95 %-KI [-0,64; 0,26]), p = 0,4149) als für die „Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ (Woche 33: LS-MD: 0,16 (95 %-KI [-0,04; 0,36]), p = 0,1229; Woche 97: LS-MD: -0,18 (95 %-KI [-0,51; 0,15]), p = 0,2944) konnte für beide Auswertungszeitpunkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Auch wenn diese Schmerzdaten keine Vorteil zugunsten von Enzalutamid zeigen, wird im Gegensatz in der Analyse zu den „Unerwünschten Ereignissen nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Enzaltutamid gegenüber Placebo bei Rückenschmerzen festgestellt (siehe Tabelle 4-122). Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis – Rückenschmerz trat in der Enzalutamid-Gruppe bei lediglich 0,1 % der Patienten und somit geringer auf als in der Vergleichsgruppe (0,6 %).

Die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,08 (95 %-KI [0,01; 0,84]), p = 0,0086).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.8 Endpunkt „Fatigue“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Fatigue“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Der Endpunkt „Fatigue“ war nicht im statistischen Analyseplan prä-spezifiziert, sondern wurde *post hoc* über die Frage *„I have a lack of energy“* (GP1 des körperlichen Wohlbefindens) des FACT-P definiert. Die Erhebung des FACT-P wurde zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161 und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) durchgeführt. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Fehlende Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für den Endpunkt „Fatigue“ erfolgte eine Darstellung der Veränderung in Woche 33 und 97 gegenüber Studienbeginn auf Basis eines *Mixed-Effect Model Repeat Measurement* (MMRM) auf Basis der ITT-Population.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch die *post hoc* Definition des Endpunktes trägt nicht unmittelbar zu einer Verzerrung der Ergebnisse bei.

Der Endpunkt „Fatigue“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sowohl in der Auswertungswoche 33 als auch zum Auswertungszeitpunkt in Woche 97 betrug die Rücklaufquote über 90 % sowie der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 5 % (siehe Abbildung 17) bezogen auf die Patienten, welche je Visite noch einen Fragebogen ausfüllen konnten.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Fatigue“ wurde daher insgesamt für beide Auswertungszeitpunkte mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Die Erhebung des FACT-P wurde zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) durchgeführt. Einbezogen wurde alle Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einer Erhebung nach Studienbeginn. In der Langzeit-Nachbeobachtung wurde die Rücklaufquote nur auf diejenigen Patienten berechnet, die ihre Visite im Rahmen des Studienzentrums durchgeführt hatten und somit die Möglichkeit besaßen den Fragebogen auszufüllen.

Die nachfolgende Tabelle 4-65 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten der Fragebögen je Visite, bezogen auf die ITT-Population sowie auf den Anteil der möglichen Patienten je Auswertungszeitpunkt. Hinsichtlich der ITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 33 gewährleistet. Betrachtet man allerdings den Anteil der Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite, so ist erkennbar, dass die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bis Woche 177 überwiegend über 90 % betragen und somit sehr hoch sind. Lediglich in Woche 177 (Enzalutamid-Arm: 85,7 %) sowie in Woche 166 (Vergleichsgruppe: 88,9 %) liegen die Rücklaufquoten unter 90 %.

Tabelle 4-64: Rücklaufquoten zum körperlichen Wohlbefinden (GP1 – *I have a lack of energy*) bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite

Visite	**Enzalutamid (N = 933)**			**Vergleichsgruppe (N= 468)**		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**	**Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population**	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**
Studienbeginn	887 (95,1 %)	933	887 (95,1 %)	439 (93,8 %)	468	439 (93,8 %)
Woche 17	841 (90,1 %)	888	841 (94,7 %)	420 (89,7 %)	444	420 (94,6 %)
Woche 33	742 (79,5 %)	795	742 (93,3 %)	342 (73,1 %)	365	342 (93,7 %)
Woche 49	637 (68,3 %)	685	637 (93,0 %)	250 (53,4 %)	268	250 (93,3 %)
Woche 65	536 (57,5 %)	580	536 (92,4 %)	193 (41,2 %)	208	193 (92,8 %)
Woche 81	437 (46,8 %)	483	437 (90,5 %)	148 (31,6 %)	158	148 (93,7 %)
Woche 97	365 (39,1 %)	389	365 (93,8 %)	96 (20,5 %)	103	96 (93,2 %)
Woche 113	275 (29,5 %)	287	275 (95,8 %)	73 (15,6 %)	73	73 (100,0 %)
Woche 129	193 (20,7 %)	200	193 (96,5 %)	41 (8,8 %)	43	41 (95,4 %)
Woche 145	116 (12,4 %)	118	116 (98,3 %)	21 (4,5 %)	22	21 (95,5 %)
Woche 161	40 (4,3 %)	40	40 (100,0 %)	8 (1,7 %)	9	8 (88,9 %)
Woche 177	6 (0,6 %)	7	6 (85,7 %)	1 (0,2 %)	1	1 (100,0 %)
ITT: *Intention to Treat*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung						

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Fatigue“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Mittelwert (SD)**		**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N[a]**	**Mittelwert (SD)**		**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI) p-Wert**	**Hedges´ g (95 %-KI)**
		Baseline	**Auswertungs-woche**			**Baseline**	**Auswertungs-woche**			
Fatigue („*I have a lack of energy*“) in Woche 33										
PROSPER	838	1,02 (1,05)	1,46 (1,13)	0,47 (0,05)	415	0,95 (1,02)	1,15 (1,10)	0,21 (0,06)	0,25 [0,12; 0,38] p = 0,0001	0,20 [0,07; 0,33]
Fatigue („*I have a lack of energy*“) in Woche 97										
PROSPER	838	1,02 (1,05)	1,41 (1,09)	0,46 (0,06)	415	0,95 (1,02)	1,20 (1,14)	0,33 (0,09)	0,13 [-0,07; 0,32] p = 0,1989	0,12 [-0,11; 0,36]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.
ITT: *Intention to* Treat; KI = Konfidenzintervall; LS-*Mean*, *Least Square Mean;* LS-MD = *Least Square Mean Difference*; MMRM: *Mixed-Effect Model Repeat Measurement;* SD = *Standard Deviation*; SE = *Standard Error*; SMD = *Standardized Mean Difference*

In der Auswertungswoche 33 ergab sich für den Endpunkt „Fatigue“ ein stärkerer Anstieg der Symptomatik unter Enzalutamid (0,47 Punkte; SE: 0,05) als bei den Patienten der Vergleichsgruppe (0,21; SE: 0,06) im Vergleich zu Baseline. Der Unterschied war mit einer LS-MD von 0,25 (95 %-KI [0,12; 0,38], p = 0,0001) statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe. Auf Basis des Hedges´ g ergab sich allerdings keine klinische Relevanz des Effektes, da das Konfidenzintervall nicht die Irrelevanzschwelle von 0,20 vollständig überschritten hat (Hedges‘ g: 0,20 (95 %-KI [0,07; 0,33])).

In der Woche 97 konnte der signifikante Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht mehr beobachtet werden (LS-MD: 0,13 (95 %-KI [-0,07; 0,32]), p = 0,1989). Während die mittlere Veränderung im Vergleich zur Woche 33 unter Enzalutamid stabil blieb (0,46; SE: 0,06), nahm diese in der Vergleichsgruppe zu (0,33; SE: 0,09).

Insgesamt ist daher von keinem Unterschied hinsichtlich der Symptomatik „Fatigue“ zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe auszugehen, welches sich über die Studiendauer noch einmal bekräftigte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.9 Endpunkt „EQ-5D VAS“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunkts „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L) ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes und wurde von der *EuroQol Group* entwickelt. Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS; *Visual Analogue Scale*). Im ersten Teil beantworten die Patienten Fragen zu den fünf Domänen Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“, „leichtes Problem“, „moderates Problem“, „schwerwiegendes Problem“ „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Im zweiten Teil bewerten die Patienten ihren generellen Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala, welche von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) reicht. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161 und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) für diejenigen Studienteilnehmer, welche die Visite in der Klinik durchführten. Das Studienpersonal des Studienzentrums sammelte die durch den Fragebogen generierten Informationen je Studienvisite. Für den vorliegenden Endpunkt zum EQ-5D werden aus Gründen der Akzeptanz als patientenrelevanter Endpunkt im Weiteren lediglich die Ergebnisse zur visuellen Analogskala dargestellt. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt, liegt für die EQ-5D VAS eine *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) zur Einschätzung der klinischen Relevanz vor. Diese beträgt je nach Verfahren in der Validierungsstudie von [Pickard 2007] 7 oder 10 mm. Folglich wird die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS anhand beider MCIDs (7 und 10 mm) beurteilt. Darüber hinaus werden je MCID – unter Berücksichtigung des ursprünglichen statistischen Analyseplans (SAP) sowie des speziellen SAP für die PRO-Endpunkte – die folgenden zwei Auswertungen dargestellt: • Erstmaliges Auftreten einer Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 mm in der EQ-5D VAS • Anhaltende Verschlechterung um ≥ 7 bzw. 10 mm in der EQ-5D VAS Für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langezeitnachbeobachtung (für Patienten die die Visite in der Klinik abhielten) beinhaltete.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Die Erhebung der EQ-5D VAS wurde zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) durchgeführt. Einbezogen wurde alle Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einer Erhebung nach Studienbeginn. In der Langzeit-Nachbeobachtung wurde die Rücklaufquote nur auf diejenigen Patienten berechnet, die ihre Visite im Rahmen des Studienzentrums durchgeführt hatten und somit die Möglichkeit besaßen den Fragebogen auszufüllen.

Die nachfolgende Tabelle 4-68 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten der Fragebögen je Visite, bezogen auf die ITT-Population sowie auf den Anteil der möglichen Patienten je Auswertungszeitpunkt. Hinsichtlich der ITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 33 gewährleistet. Betrachtet man allerdings den Anteil der Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite, so ist erkennbar, dass die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bis Woche 177 überwiegend über 90 % betragen und somit sehr hoch sind. Lediglich in Woche 177 (Enzalutamid-Arm: 85,7 %) sowie in Woche 166 (Vergleichsgruppe: 88,9 %) liegen die Rücklaufquoten unter 90 %.

Tabelle 4-68: Rücklaufquoten zur EQ-5D VAS bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite

Visite	**Enzalutamid (N = 933)**			**Vergleichsgruppe (N= 468)**		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**	**Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population**	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**
Studienbeginn	884 (94,8 %)	933	884 (94,8 %)	439 (93,8 %)	468	439 (93,8 %)
Woche 17	840 (90,0 %)	888	840 (94,6 %)	419 (89,5 %)	444	419 (94,4 %)
Woche 33	738 (79,1 %)	795	738 (92,8 %)	342 (73,1 %)	365	342 (93,7 %)
Woche 49	635 (68,1 %)	685	635 (92,7 %)	250 (53,4 %)	268	250 (93,3 %)
Woche 65	536 (57,5 %)	580	536 (92,4 %)	193 (41,2 %)	208	193 (92,8 %)
Woche 81	435 (46,6 %)	483	435 (90,1 %)	148 (31,6 %)	158	148 (93,7 %)
Woche 97	365 (39,1 %)	389	365 (93,8 %)	95 (20,3 %)	103	95 (92,2 %)
Woche 113	275 (29,5 %)	287	275 (95,8 %)	73 (15,6 %)	73	73 (100,0 %)
Woche 129	193 (20,7 %)	200	193 (96,5 %)	41 (8,8 %)	43	41 (95,4 %)
Woche 145	116 (12,4 %)	118	116 (98,3 %)	21 (4,5 %)	22	21 (95,5 %)
Woche 161	40 (4,3 %)	40	40 (100,0 %)	8 (1,7 %)	9	8 (88,9 %)
Woche 177	6 (0,6 %)	7	6 (85,7 %)	1 (0,2 %)	1	1 (100,0 %)
ITT: *Intention to Treat*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung						

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm							
PROSPER	933	515 (55,2)	11,1 [7,8; 11,2]	468	250 (53,4)	7,5 [7,4; 11,0]	0,83 [0,71; 0,97] p = 0,0194
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 mm							
PROSPER	933	401 (43,0)	22,1 [18,5; 25,7]	468	202 (43,2)	14,8 [11,1; 18,2]	0,75 [0,63; 0,90] p = 0,0013
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 mm							
PROSPER	933	473 (50,7)	14,6 [11,1; 14,8]	468	235 (50,2)	11,0 [7,5; 11,1]	0,79 [0,67; 0,93] p = 0,0044
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 mm							
PROSPER	933	342 (36,7)	25,8 [22,4; 30,0]	468	184 (39,3)	18,4 [14,8; 18,7]	0,69 [0,58; 0,83] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention to Treat;* KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Hinsichtlich der Beurteilung des Gesundheitszustandes gemessen anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L konnte sowohl auf Basis einer MCID von ≥ 7 mm als auch auf Basis einer MCID von ≥ 10 mm eine längere mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung im Enzalutamid-Arm als in der Vergleichsgruppe beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 3,6 Monate (≥ 7 mm) bzw. 4,6 Monate (≥ 10 mm) und war jeweils statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (MCID ≥ 7 mm: HR: 0,83 (95 %-KI [0,71; 0,97]), p = 0,0194; MCID ≥ 10 mm: HR: 0,79 (95 %-KI [0,67; 0,93]), p = 0,0044).

Bei Betrachtung der Auswertungen zu einer anhaltenden Verschlechterung ist dieser Effekt sogar noch stärker ausgeprägt, da ein größerer Anteil an Patienten in der Enzalutamid-Gruppe nur eine einmalige, kurzzeitige Verschlechterung um ≥ 7 mm bzw. ≥ 10 mm aufwiesen. Die

mediane „Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 mm“ betrug dabei 22,1 Monate (95 %-KI [18,5; 25,7]) unter Enzalutamid und 14,8 Monate (95 %-KI [11,1; 18,2]) in der Vergleichsgruppe. Auch hinsichtlich einer anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 mm war die Zeit bis zur einer Verschlechterung unter Enzalutamid 7,4 Monate länger (25,8 Monate vs. 18,4 Monate). Die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid wiesen im Vergleich zur Vergleichsgruppe eine um 25 % (≥ 7 mm) bzw. 31 % (≥ 10 mm) reduzierte Wahrscheinlichkeit im Auswertungszeitraum für die Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemessen anhand des EQ-5D VAS auf (MCID ≥ 7 mm: HR: 0,75 (95 %-KI [0,63; 0,90]), p = 0,0013; MCID ≥ 10 mm: HR: 0,69 (95 %-KI [0,58; 0,83]), p < 0,0001).

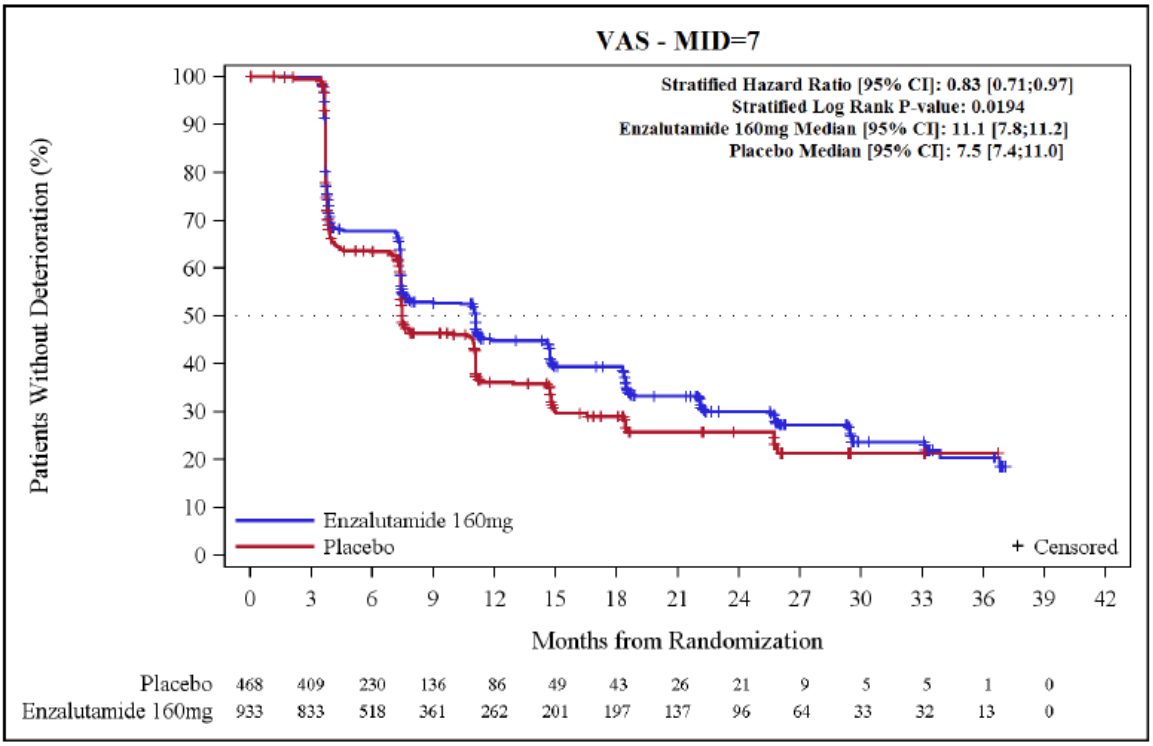

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm“

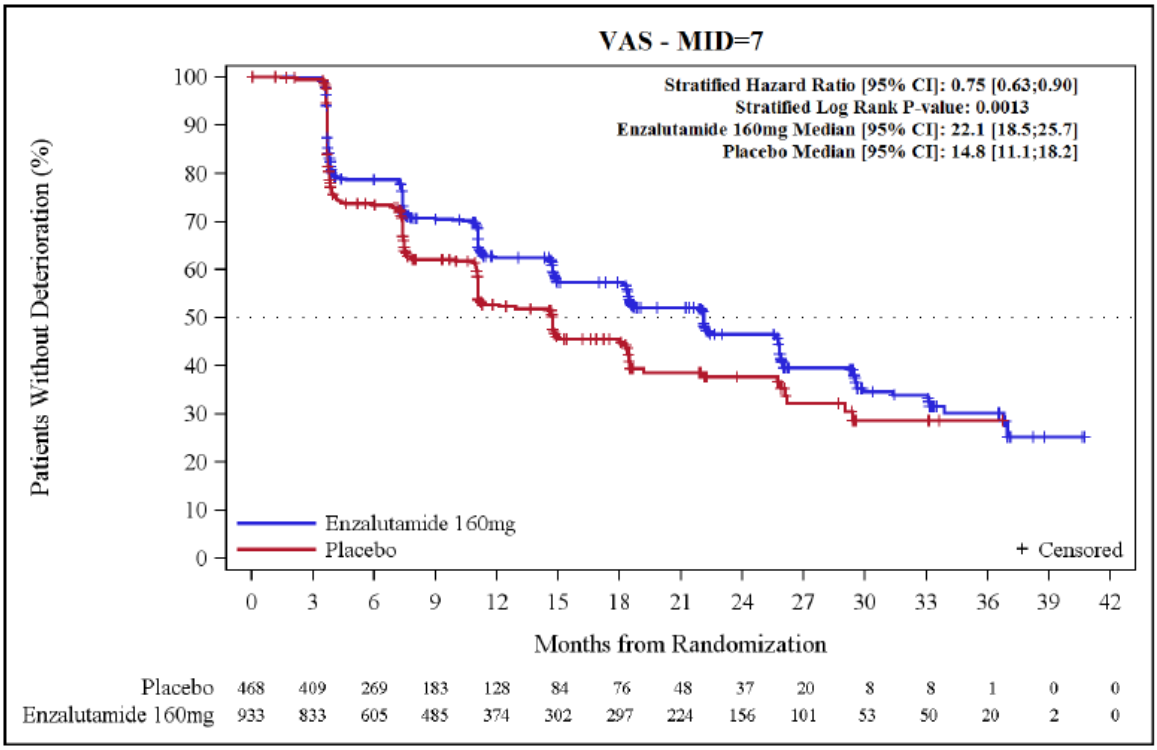

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 mm“

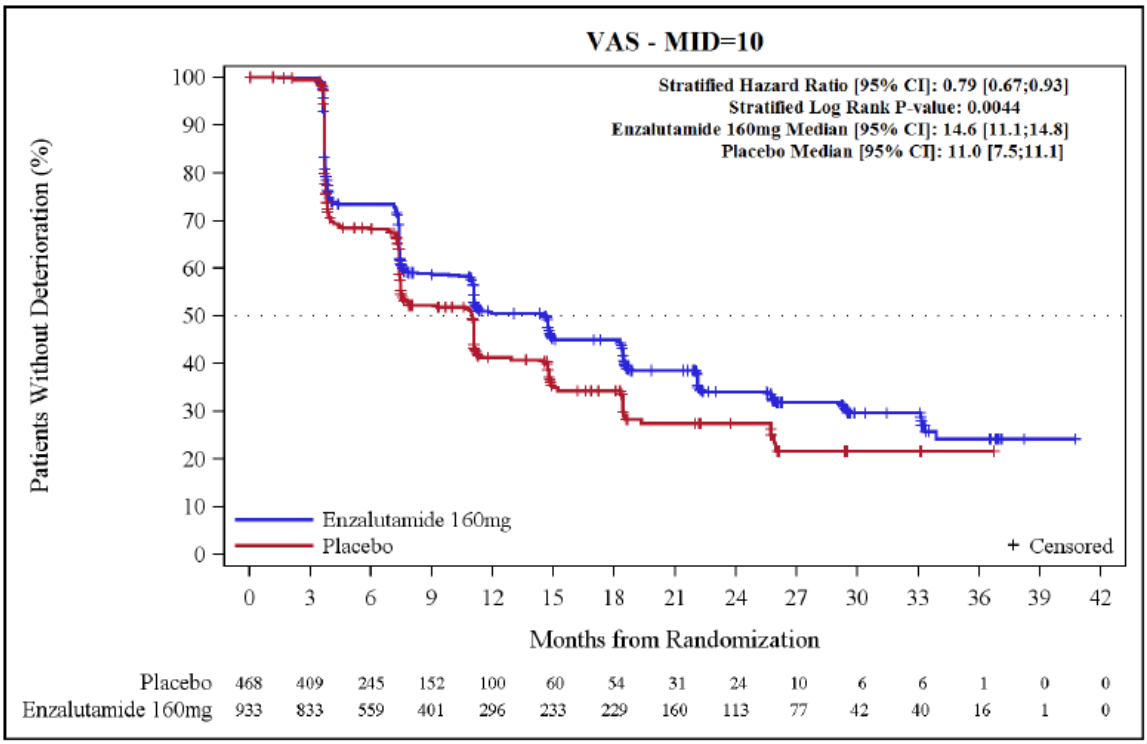

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 mm“

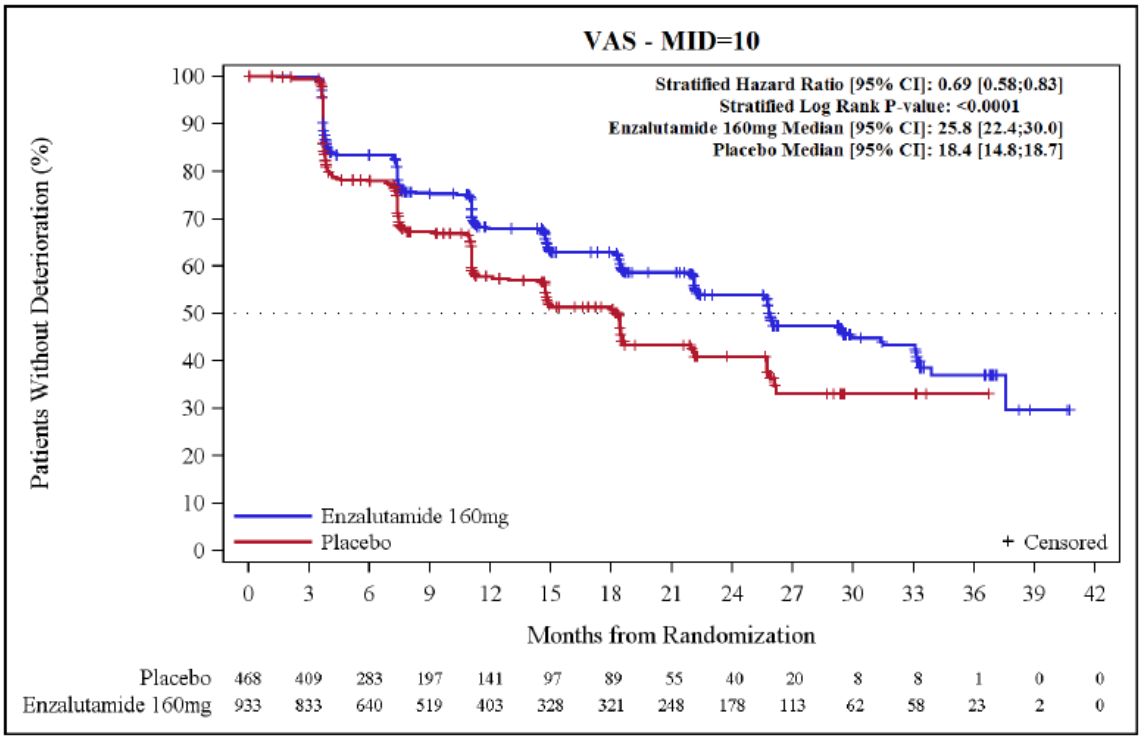

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 mm“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2.10 Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die Symptomatik wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30, erhoben. Der EORTC QLQ-PR25 wurde spezifisch zur Beurteilung der Symptomatik und Lebensqualität von Männern mit Prostatakarzinom entwickelt. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand im Bezug auf eine Blasenentleerung, Leichtigkeit und Häufigkeit der Blasenentleerung (Miktionsbeschwerden), sowie Beschwerden der Darmfunktion und anderer Probleme während der letzten Woche ein. Die Patienten beantworteten darüber hinaus noch fünf Fragen hinsichtlich der Gewichtsabnahme bzw. -zunahme und dem sexuellen Interesse sowie vier Fragen zur sexuellen Aktivität in innerhalb der letzten vier Wochen. Innerhalb jeder Dimension konnten die Patienten zwischen vier Antwortmöglichkeiten wählen, welche den Intensitätsgrad erfasste (überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich stark, sehr stark). Basierend auf den unterschiedlichen Beobachtungszeiten wurde – unter Berücksichtigung des ursprünglichen statistischen Analyseplans (SAP) sowie des speziellen SAP für die PRO-Endpunkte – die Zeit bis • zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung der Symptomatik • zur anhaltenden Verschlechterung der Symptomatik ausgewertet. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt, liegt für die Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 keine validierte *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) in der Literatur vor. Folglich wurde eine skalenindividuelle MCID auf Basis der Methode von 0,5 x Standardabweichung auf Basis der Studiendaten zur PROSPER-Studie hergeleitet: • Miktionsbeschwerden: MCID ≥ 9 Punkte • Darmfunktion: MCID ≥ 4 Punkte • Nebenwirkung der Hormontherapie: MCID ≥ 6 Punkte • Inkontinenzhilfe: MCID ≥ 15 Punkte Die Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-PR25 wurde zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161 und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) für diejenigen Studienteilnehmer, welche die Visite in der Klinik durchführten. Für den Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) einschließlich der Sicherheitsnachbeobachtung sowie die Langezeitnachbeobachtung (für Patienten die die Visite in der Klinik abhielten) beinhaltete.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig[a]/ hoch[b]

a: Die folgenden Dimensionen wiesen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf: „Miktionsbeschwerden“, „Darmfunktion“ und „Nebenwirkungen der Hormontherapie“.

b: Für die Dimension „Inkontinenzhilfe“ konnte eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinsichtlich der Dimension „Inkontinenzhilfe“ muss berücksichtigt werden, dass lediglich ein geringer Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Inkontinenzhilfe benötigte (Enzalutamid: 12,8 % vs. Vergleichsgruppe: 13,5 %). Basierend auf dem geringen Anteil der Patienten ist eine mögliche Verzerrung nicht auszuschließen, weshalb für die Dimension „Inkontinenzhilfe“ ein mögliches Verzerrungspotenzial in Betracht gezogen wird.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher – mit Ausnahme der Dimension „Inkontinenzhilfe“ – insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Die Erhebung des EORTC QLQ-PR25 wurde zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) durchgeführt. Einbezogen wurde alle Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einer Erhebung nach Studienbeginn. In der Langzeit-Nachbeobachtung wurde die Rücklaufquote nur auf diejenigen Patienten berechnet, die ihre Visite im Rahmen des Studienzentrums durchgeführt hatten und somit die Möglichkeit besaßen den Fragebogen auszufüllen.

Die nachfolgende Tabelle 4-72 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten es EORTC QLQ-PR25 zu den Dimensionen „Miktionsbeschwerden, Darmfunktion und Nebenwirkungen der Hormontherapie“ je Visite, bezogen auf die ITT-Population sowie auf den Anteil der möglichen Patienten je Auswertungszeitpunkt. Hinsichtlich der ITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 33 gewährleistet. Betrachtet man allerdings den Anteil der Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite, so ist erkennbar, dass die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bis Woche 177 überwiegend über 90 % betragen und somit sehr hoch sind. Lediglich in Woche 81 (Enzalutamid-Arm: 89,9 %) und Woche 177 (Enzalutamid-Arm: 85,7 %) sowie in Woche 166 (Vergleichsgruppe: 88,9 %) liegen die Rücklaufquoten unter 90 %.

In Tabelle 4-73 sind hingegen die Rücklaufquoten für die Dimension „Inkontinenzhilfe“ ausgewiesen. Da lediglich 15,4 % (144 Patienten unter Enzalutamid) bzw. 14,3 % (67 Patienten in der Vergleichsgruppe) bei Studienbeginn den Bedarf an einer Inkontinenzhilfe haben, ist die Rücklaufquote dementsprechend über den Studienzeitraum sehr niedrig.

Tabelle 4-72: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden, Darmfunktion und Nebenwirkungen der Hormontherapie bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite

Visite	**Enzalutamid (N = 933)**			**Vergleichsgruppe (N= 468)**		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**	**Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population**	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**
Studienbeginn	884 (94,8 %)	933	884 (94,8 %)	439 (93,8 %)	468	439 (93,8 %)
Woche 17	839 (89,9 %)	888	839 (94,5 %)	419 (89,5 %)	444	419 (94,4 %)
Woche 33	737 (79,0 %)	795	737 (92,7 %)	341 (72,9 %)	365	341 (93,4 %)
Woche 49	635 (68,1 %)	685	635 (92,7 %)	250 (53,4 %)	268	250 (93,3 %)
Woche 65	536 (57,5 %)	580	536 (92,4 %)	193 (41,2 %)	208	193 (92,8 %)
Woche 81	434 (46,5 %)	483	434 (89,9 %)	148 (31,6 %)	158	148 (93,7 %)
Woche 97	365 (39,1 %)	389	365 (93,8 %)	95 (20,3 %)	103	95 (92,2 %)
Woche 113	275 (29,5 %)	287	275 (95,8 %)	73 (15,6 %)	73	73 (100,0 %)
Woche 129	192 (20,6 %)	200	192 (96,0 %)	41 (8,8 %)	43	41 (95,4 %)
Woche 145	116 (12,4 %)	118	116 (98,3 %)	21 (4,5 %)	22	21 (95,5 %)
Woche 161	40 (4,3 %)	40	40 (100,0 %)	8 (1,7 %)	9	8 (88,9 %)
Woche 177	6 (0,6 %)	7	6 (85,7 %)	1 (0,2 %)	1	1 (100,0 %)
ITT: *Intention to Treat*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung						

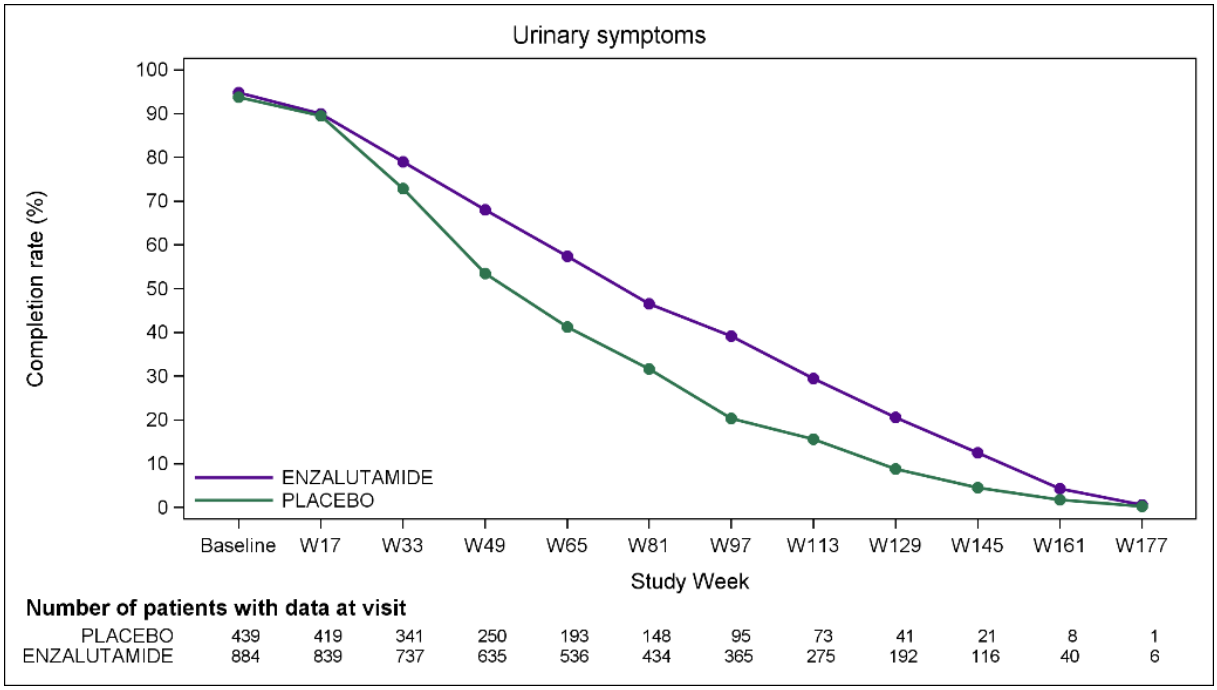

Abbildung 22: Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population am Beispiel des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden

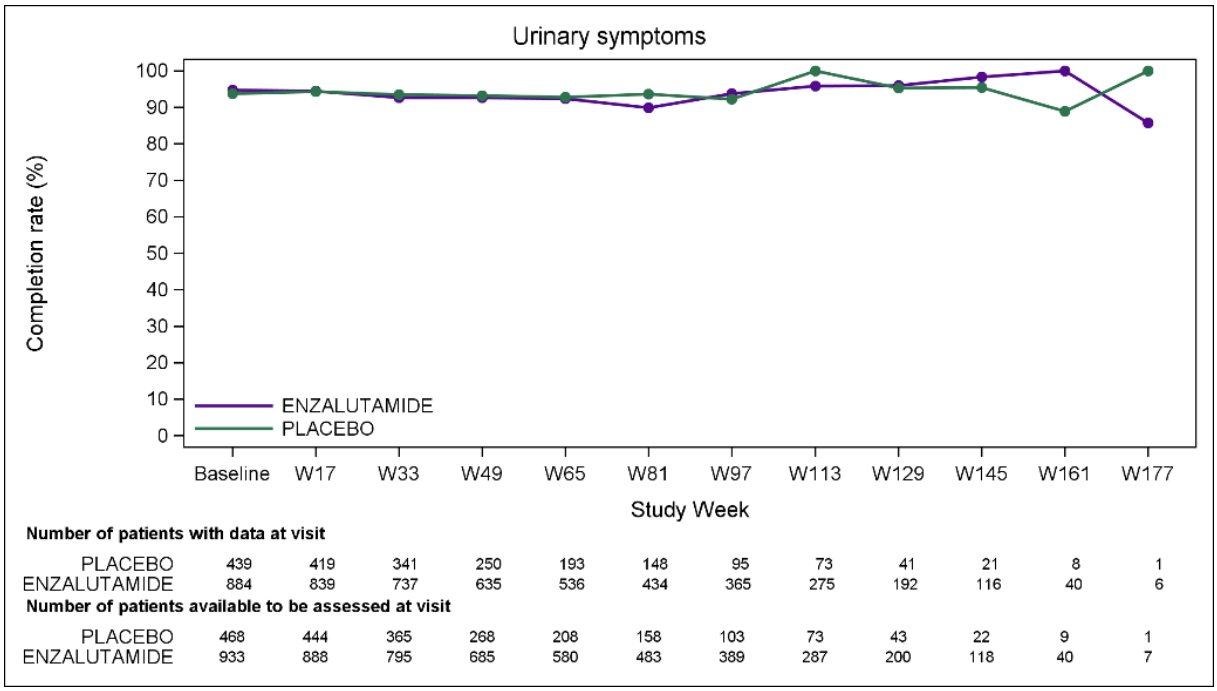

Abbildung 23: Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite über den Studienzeitraum am Beispiel des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite

Visite	**Enzalutamid (N = 933)**			**Vergleichsgruppe (N= 468)**		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**	**Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population**	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**
Studienbeginn	144 (15,4 %)	933	144 (15,4 %)	67 (14,3 %)	468	67 (14,3 %)
Woche 17	146 (15,7 %)	888	146 (16,4 %)	68 (14,5 %)	444	68 (15,3 %)
Woche 33	144 (15,4 %)	795	144 (18,1 %)	66 (14,1 %)	365	66 (18,1 %)
Woche 49	132 (14,5 %)	685	132 (19,3 %)	45 (9,6 %)	268	45 (16,8 %)
Woche 65	115 (12,3 %)	580	115 (19,8 %)	35 (7,5 %)	208	35 (16,8 %)
Woche 81	98 (10,5 %)	483	98 (20,3 %)	28 (6,0 %)	158	28 (17,7 %)
Woche 97	88 (9,4 %)	389	88 (22,6 %)	18 (3,9 %)	103	18 (17,5 %)
Woche 113	59 (6,3 %)	287	59 (20,6 %)	21 (4,5 %)	73	21 (28,8 %)
Woche 129	47 (5,0 %)	200	47 (23,5 %)	11 (2,4 %)	43	11 (25,6 %)
Woche 145	31 (3,3 %)	118	31 (26,3 %)	6 (1,3 %)	22	6 (27,3 %)
Woche 161	14 (1,5 %)	40	14 (35,0 %)	4 (0,9 %)	9	4 (44,4 %)
Woche 177	4 (0,4 %)	7	4 (57,1 %)	0 (0,0 %)	1	0 (0,0 %)
ITT: *Intention to Treat*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung						

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 9 Punkte)							
PROSPER	933	332 (35,6)	29,4 [22,1; 33,1]	468	178 (38,0)	18,3 [14,7; 22,1]	0,72 [0,60; 0,87] p = 0,0005
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte)							
PROSPER	933	223 (23,9)	36,9 [33,3; n. e.]	468	137 (29,3)	25,9 [18,5; 29,5]	0,57 [0,46; 0,72] p < 0,0001
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 4 Punkte)							
PROSPER	933	412 (44,2)	18,3 [14,8; 18,6]	468	204 (43,6)	11,3 [11,1; 14,8]	0,80 [0,67; 0,95] p = 0,0118
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 4 Punkte)							
PROSPER	933	283 (30,3)	33,2 [29,5; n. e.]	468	147 (31,4)	25,9 [18,4; 29,7]	0,72 [0,59; 0,89] p = 0,0018
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 6 Punkte)							
PROSPER	933	411 (44,1)	14,8 [11,3; 18,5]	468	147 (31,4)	24,2 [18,5; 30,8]	1,31 [1,08; 1,59] p = 0,0056
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)							
PROSPER	933	281 (30,1)	33,2 [29,6; n. e.]	468	95 (20,3)	36,8 [29,5; n. e.]	1,29 [1,02; 1,63] p = 0,0353

Endpunkt Studie	Enzalutamid			Vergleichsgruppe			Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 15 Punkte)							
PROSPER	933	54 (5,8)	25,9 [18,4; 33,4]	468	24 (5,1)	21,9 [11,0; n. e.]	0,92 [0,55; 1,53] p = 0,7401
Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 15 Punkte)							
PROSPER	933	29 (3,1)	n. e. [33,2; n. e.]	468	21 (4,5)	24,2 [11,1; n. e.]	0,48 [0,27; 0,88] p = 0,0153

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Hinsichtlich der prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 konnte insgesamt bei drei Dimensionen ein Vorteil zugunsten von Enzalutamid sowie auch in einer Dimension ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid beobachtet werden.

Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Enzalutamid zeigte sich für die Dimension „Nebenwirkung der Hormontherapie“ sowohl auf Basis der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens sechs Punkte (HR: 1,31 (95 %-KI [1,08; 1,59]), p = 0,0056) als auch bei Betrachtung der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um mindestens sechs Punkte (HR: 1,29 (95 %-KI [1,02; 1,63]), p = 0,0353). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen verdeutlicht das Therapieansprechen von Enzalutamid, welches mit den typischen hormonellen Nebenwirkungen einhergeht und ist folglich nicht unerwartet.

Für die Dimensionen „Miktionsbeschwerden“ und „Darmfunktion“ zeigte sich jeweils für beide Auswertungen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid.

In Bezug auf die Miktionsbeschwerden betrug die mediane Zeit bis zu einer erstmaligen Verschlechterung im Enzalutamid-Arm 29,4 Monate (95 %-KI: [22,1; 33,1]) und im Vergleichsarm 18,3 Monate (95 %-KI [14,7; 22,1]). Das entspricht einer Differenz von

11,1 Monaten zugunsten von Enzalutamid. Insgesamt senkte eine Behandlung mit Enzalutamid die Wahrscheinlichkeit für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Miktionsbeschwerden um 28 % gegenüber der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,72 (95 %-KI [0,60; 0,87]), p = 0,0005). Auch bei Betrachtung der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der Miktionsbeschwerden ergab sich eine mediane Differenz von 11,0 Monaten (Enzalutamid: 36,9 Monate, 95 %-KI [33,3; n. e.]; Vergleichsgruppe: 25,9 Monate, 95 %-KI [18,5; 29,5]) zwischen den Behandlungsarmen. Die Wahrscheinlichkeit für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der Miktionsbeschwerden um mindestens 9 Punkte wurde sogar um 43 % unter Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe gesenkt (HR: 0,57; 95 %-KI [0,46; 0,72]), p < 0,0001).

Auch für die Dimension „Darmfunktion“ ergab sich unter Enzalutamid eine längere mediane Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Darmfunktion um mindestens 4 Punkte (18,3 Monate vs. 11,3 Monate). Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,80 statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (95 %-KI [0,67; 0,95]), p = 0,0118). In der Auswertung der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der Darmfunktion um mindestens 4 Punkte zeigte sich zwar eine vergleichbare Differenz der medianen Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung (7,3 Monate) im Vergleich zur erstmaligen Verschlechterung (7,0 Monate), jedoch war die Effektgröße mit einer *Hazard Ratio* von 0,72 stärker ausgeprägt (95 %-KI [0,59; 0,89]), p = 0,0018). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid.

Während für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung in der Dimension „Inkontinenzhilfe“ um mindestens 15 Punkte kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden konnte (HR: 0,92 (95 %-KI [0,55; 1,53]), p = 0,7401), ergab sich für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der Dimension „Inkontinenzhilfe“ um mindestens 15 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,48 (95 %-KI [0,27; 0,88]), p = 0,0153). Die mediane bis zur anhaltenden Verschlechterung wurde in der Enzalutamid-Gruppe nicht erreicht (95 %-KI [33,2; n. e.]). In der Vergleichsgruppe betrug diese 24,2 Monate (95 %-KI [11,1; n. e.]).

Insgesamt lässt sich beobachten, dass die Vorteile von Enzalutamid hinsichtlich der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung stärker ausgeprägt sind als bei Betrachtung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, da ein größerer Anteil der Patienten unter Enzalutamid im Vergleich zu den Patienten der Vergleichsgruppe nur eine vorübergehende Verschlechterung der Symptomatik erleiden.

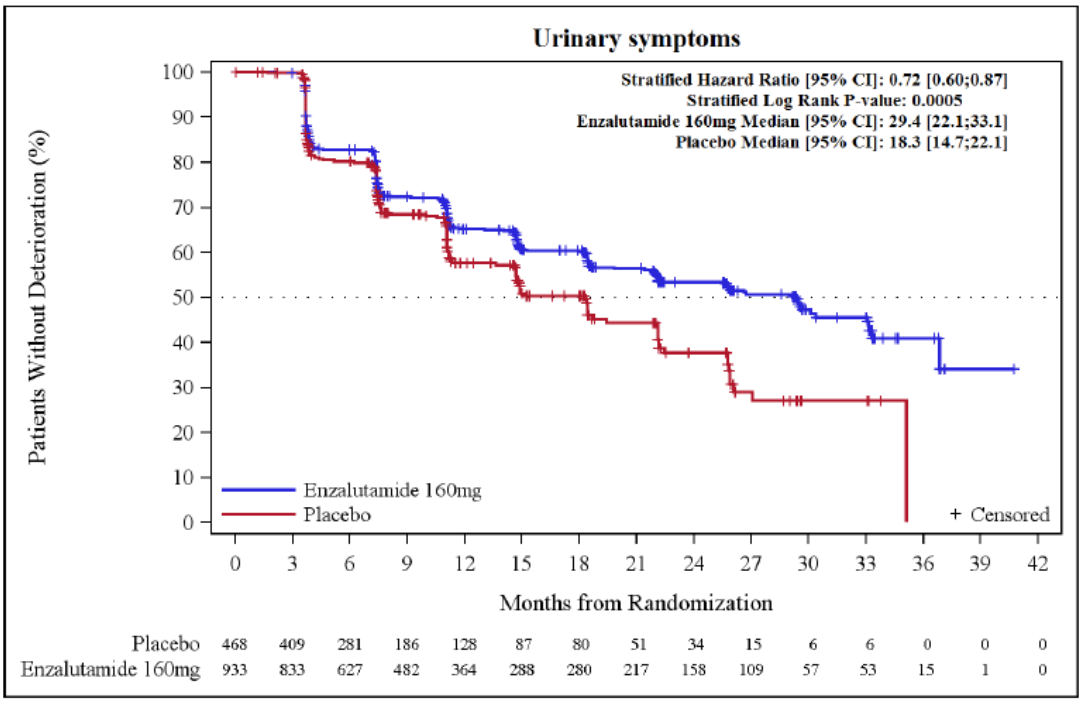

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 9 Punkte)“

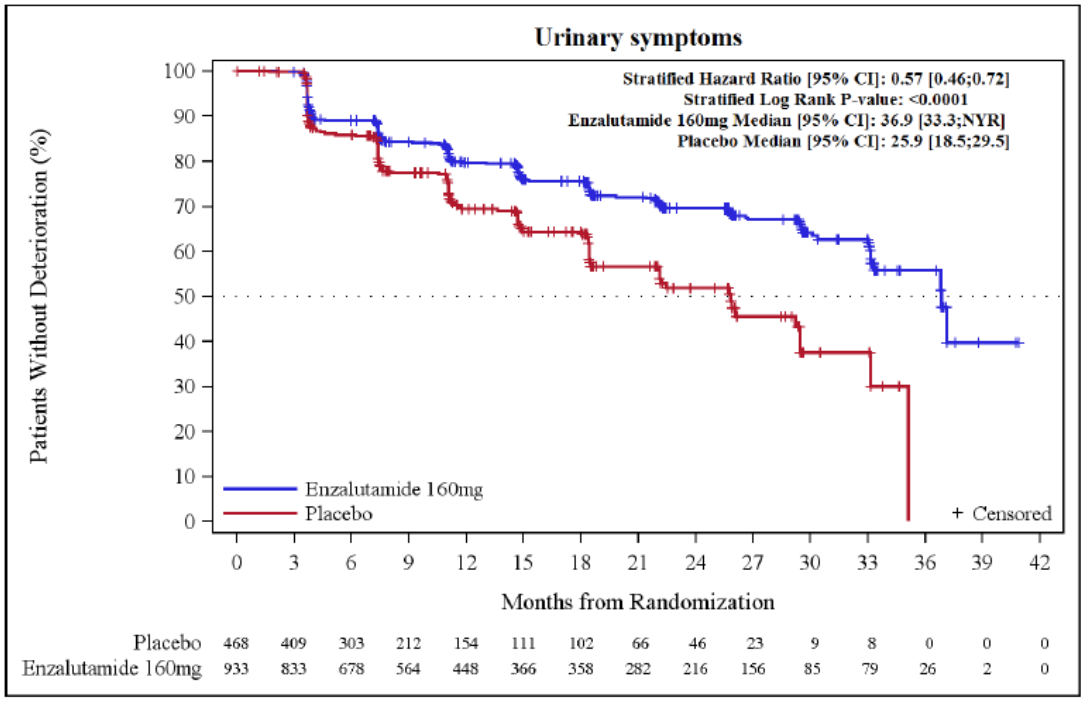

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte)“

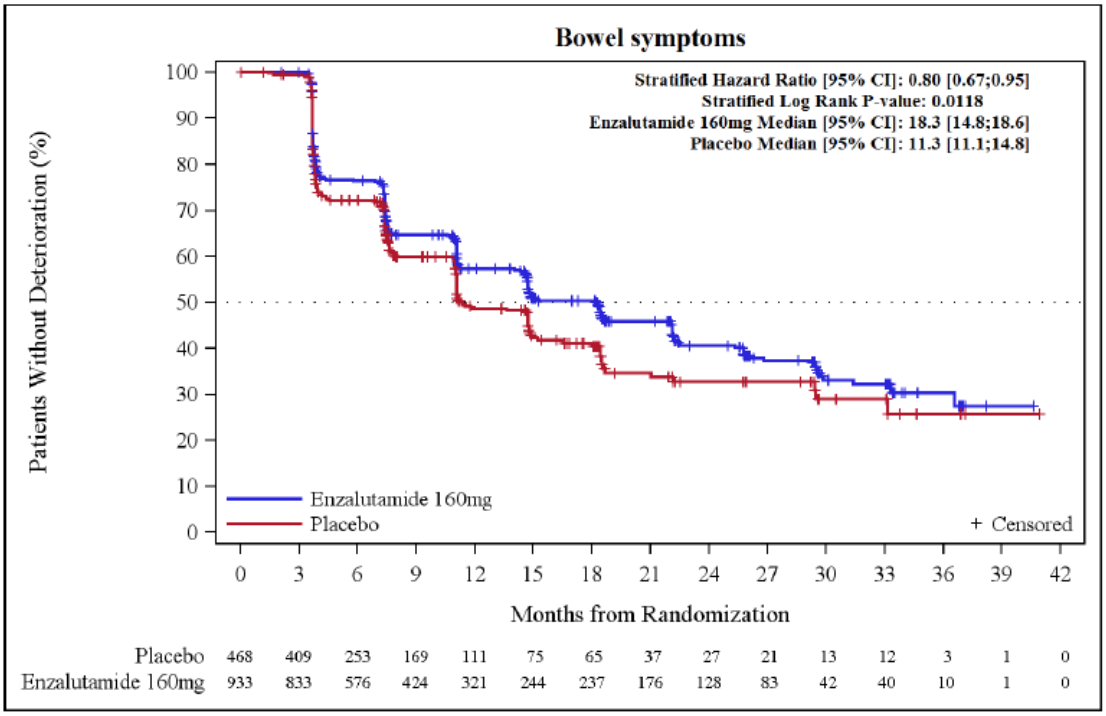

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 4 Punkte)“

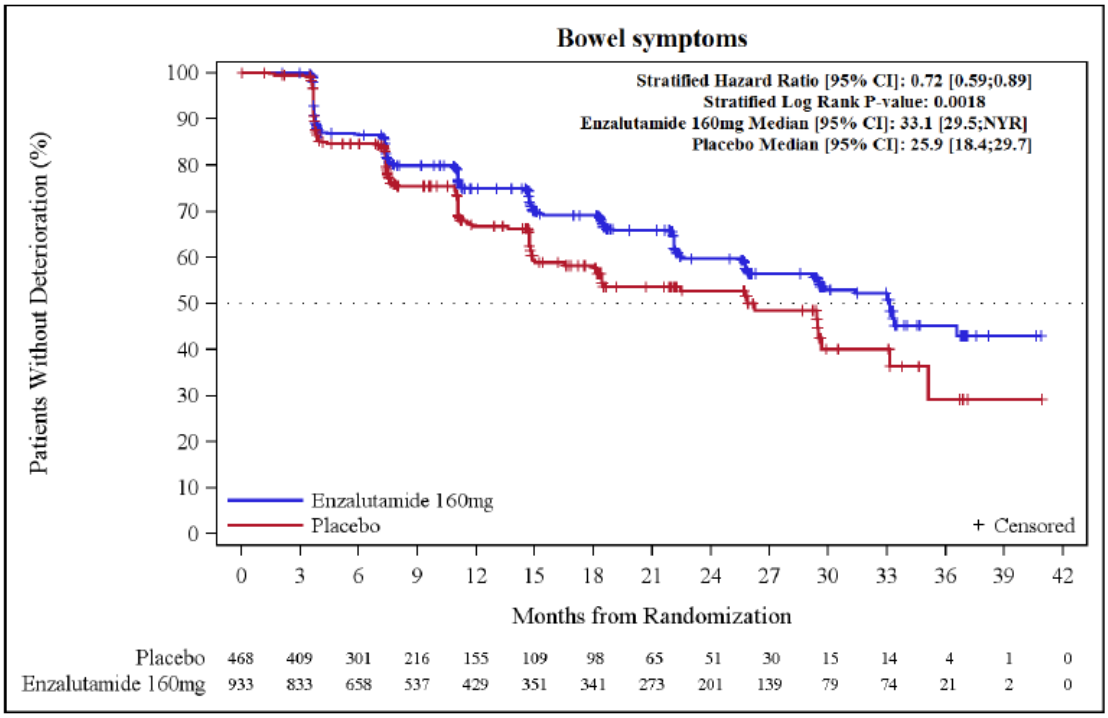

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 4 Punkte)“

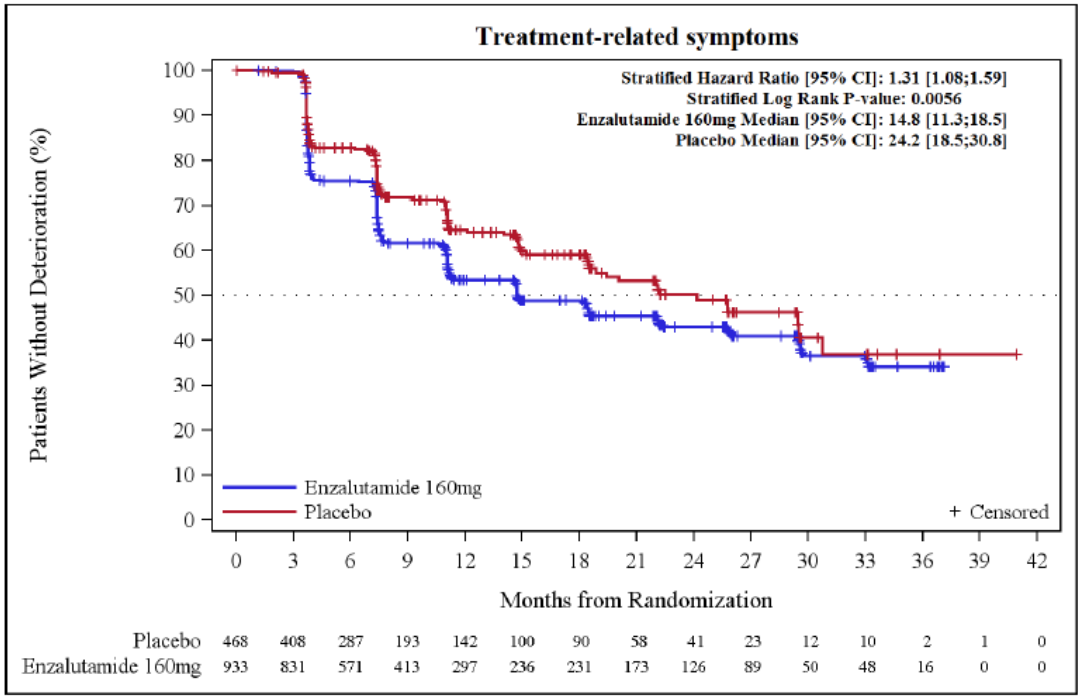

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 6 Punkte)“

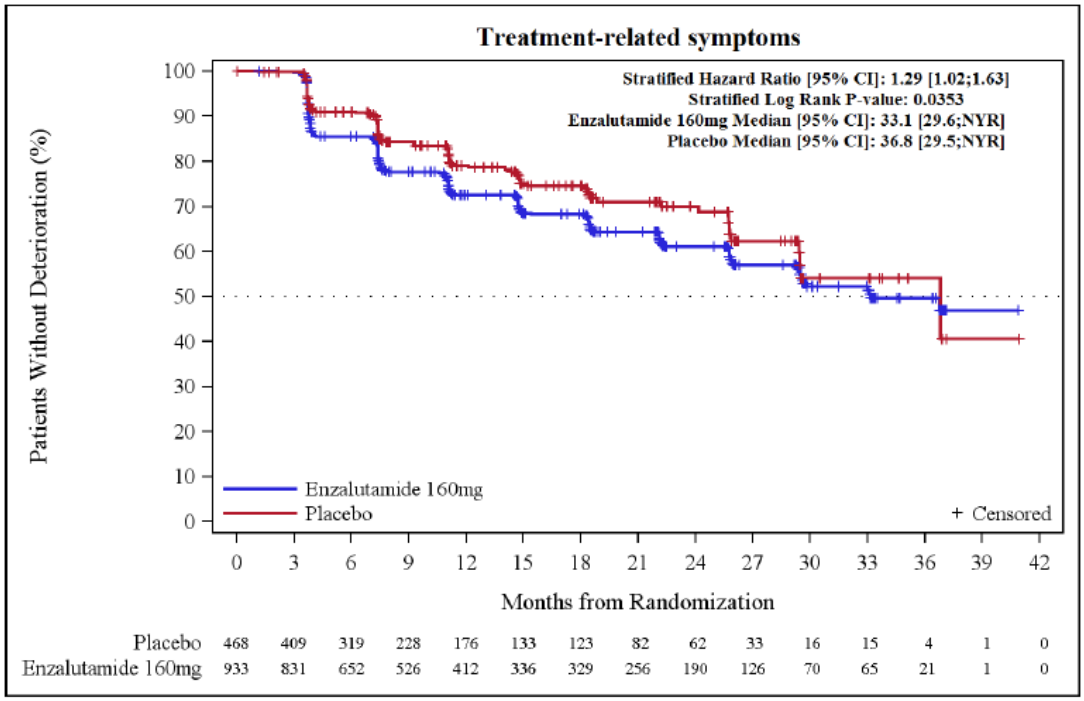

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)“

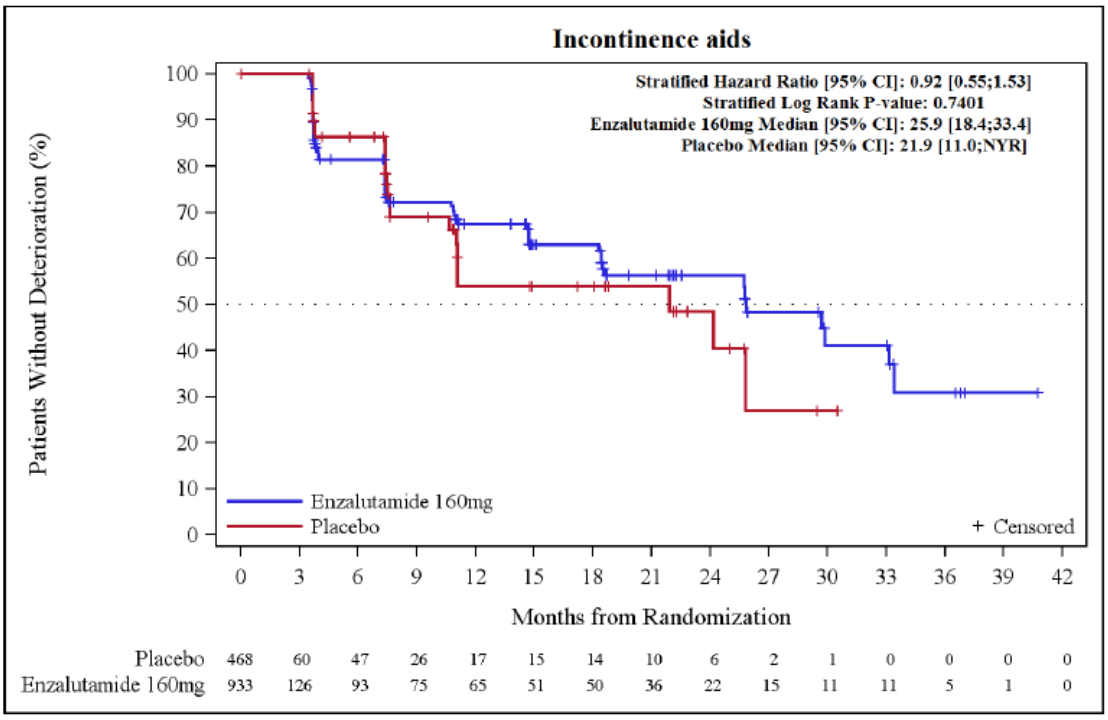

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 15 Punkte)“

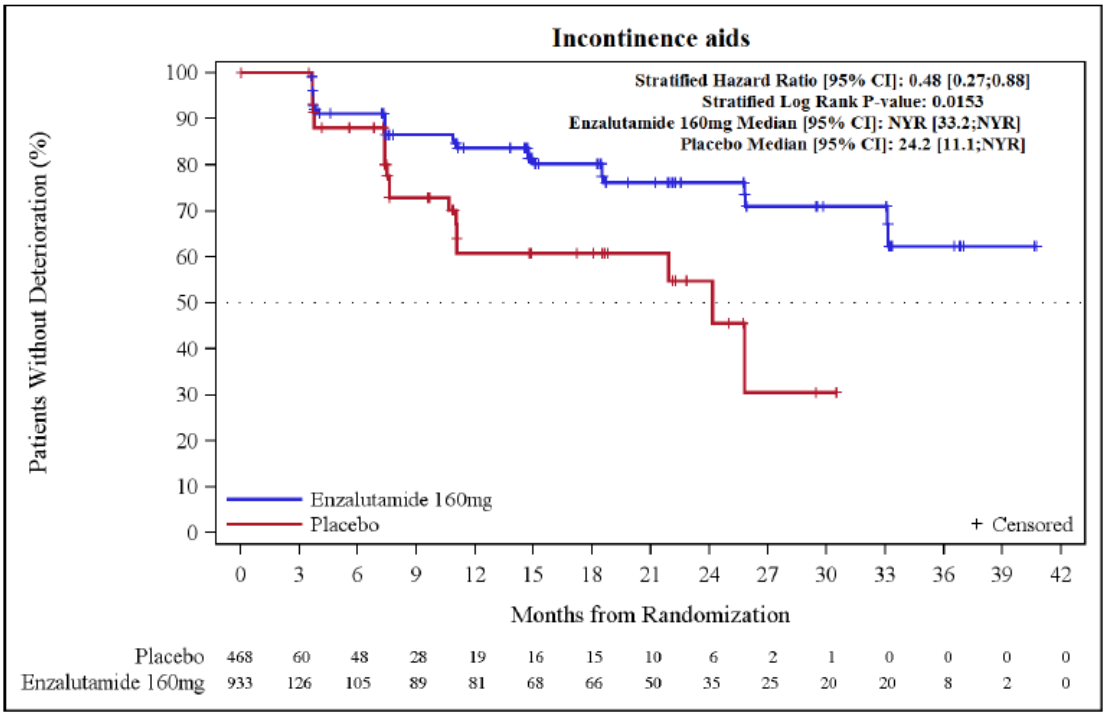

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 15 Punkte)“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die Auswertung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte anhand des Fragebogens *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P) Version 4. Der FACT-P ist ein validierter, multidimensionaler Patientenfragebogen, bestehend aus 27 Kernfragen verteilt auf vier Domänen (körperliches, familiäres/soziales, emotionales Wohlbefinden und Funktionalität). Eine fünfte Domäne, besteht aus 12 Fragen zu krankheitsspezifischen Symptomen. Auf einer Skala von 0 bis 4 (0 = trifft überhaupt nicht zu, 4 = trifft sehr zu) bewerten die Patienten dabei, inwieweit die jeweiligen Aussagen auf sie zutreffen. Die Fragen der ersten vier Domänen richten sich generell an Patienten mit einer Krebserkrankung. Zusammengenommen ergeben diese vier Domänen den FACT-G-Fragebogen (*Functional Assessment of Cancer Therapy - General*), und die Summe der vergebenen Punkte ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-G. Die Fragen der fünften Domäne, der Prostatakarzinom-Subskala, richten sich speziell an Prostatakarzinom-Patienten. Die Summe der vergebenen Punkte aller fünf Domänen ergibt die Gesamtpunktzahl für den FACT-P. Basierend auf den unterschiedlichen Beobachtungszeiten wurde – unter Berücksichtigung des ursprünglichen statistischen Analyseplans (SAP) sowie des speziellen SAP für die PRO-Endpunkte – die Zeit bis • zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität • zur anhaltenden Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgewertet. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt, wurden zur Beurteilung der klinischen Relevanz die folgenden MCIDs je Dimension herangezogen: [Cella 2009] • FACT-G: MCID ≥ 7 Punkte • FACT-P: MCID ≥ 10 Punkte • Dimensionen zum Wohlbefinden und zur Funktionalität: MCID ≥ 3 Punkte Die Erhebung der Lebensqualität mittels FACT-P wurde zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) für diejenigen Studienteilnehmer, welche die Visite in der Klinik durchführten. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) einschließlich der Sicherheits-Nachbeobachtung sowie die Langezeit-Nachbeobachtung (für Patienten die die Visite in der Klinik abhielten) beinhaltete.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Die Erhebung des FACT-P wurde zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) durchgeführt. Einbezogen wurde alle Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einer Erhebung nach Studienbeginn. In der Langzeit-Nachbeobachtung wurde die Rücklaufquote nur auf diejenigen Patienten berechnet, die ihre Visite im Rahmen des Studienzentrums durchgeführt hatten und somit die Möglichkeit besaßen den Fragebogen auszufüllen.

Die nachfolgende Tabelle 4-77 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten der Fragebögen je Visite, bezogen auf die ITT-Population sowie auf den Anteil der möglichen Patienten je Auswertungszeitpunkt. Hinsichtlich der ITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 33 gewährleistet. Betrachtet man allerdings den Anteil der Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite, so ist erkennbar, dass die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bis Woche 177 überwiegend über 90 % betragen und somit sehr hoch sind. Lediglich in Woche 177 (Enzalutamid-Arm: 85,7 %) sowie in Woche 166 (Vergleichsgruppe: 88,9 %) liegen die Rücklaufquoten unter 90 %.

Tabelle 4-77: Rücklaufquoten zum FACT-P – Gesamtpunktzahl, Körperliches Wohlbefinden, Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie, Seelisches Wohlbefinden, Funktionelles Wohlbefinden und Prostatakarzinom-Subskala bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite

Visite	**Enzalutamid (N = 933)**			**Vergleichsgruppe (N= 468)**		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**	**Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population**	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**
Studienbeginn	887 (95,1 %)	933	887 (95,1 %)	439 (93,8 %)	468	439 (93,8 %)
Woche 17	841 (90,1 %)	888	841 (94,7 %)	420 (89,7 %)	444	420 (94,6 %)
Woche 33	742 (79,5 %)	795	742 (93,3 %)	342 (73,1 %)	365	342 (93,7 %)
Woche 49	637 (68,3 %)	685	637 (93,0 %)	250 (53,4 %)	268	250 (93,3 %)
Woche 65	536 (57,5 %)	580	536 (92,4 %)	193 (41,2 %)	208	193 (92,8 %)
Woche 81	437 (46,8 %)	483	437 (90,5 %)	148 (31,6 %)	158	148 (93,7 %)
Woche 97	365 (39,1 %)	389	365 (93,8 %)	96 (20,5 %)	103	96 (93,2 %)
Woche 113	275 (29,5 %)	287	275 (95,8 %)	73 (15,6 %)	73	73 (100,0 %)
Woche 129	193 (20,7 %)	200	193 (96,5 %)	41 (8,8 %)	43	41 (95,4 %)
Woche 145	116 (12,4 %)	118	116 (98,3 %)	21 (4,5 %)	22	21 (95,5 %)
Woche 161	40 (4,3 %)	40	40 (100,0 %)	8 (1,7 %)	9	8 (88,9 %)
Woche 177	6 (0,6 %)	7	6 (85,7 %)	1 (0,2 %)	1	1 (100,0 %)
ITT: *Intention to Treat*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung						

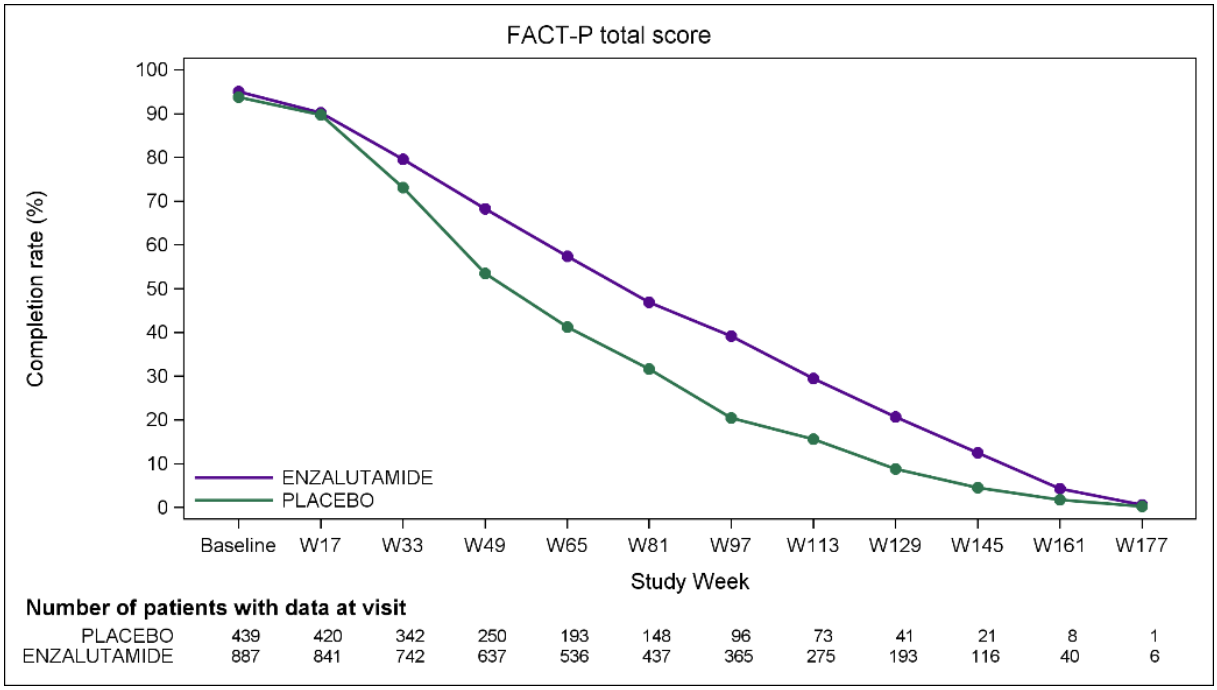

Abbildung 32: Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population am Beispiel der FACT-P – Gesamtpunktzahl

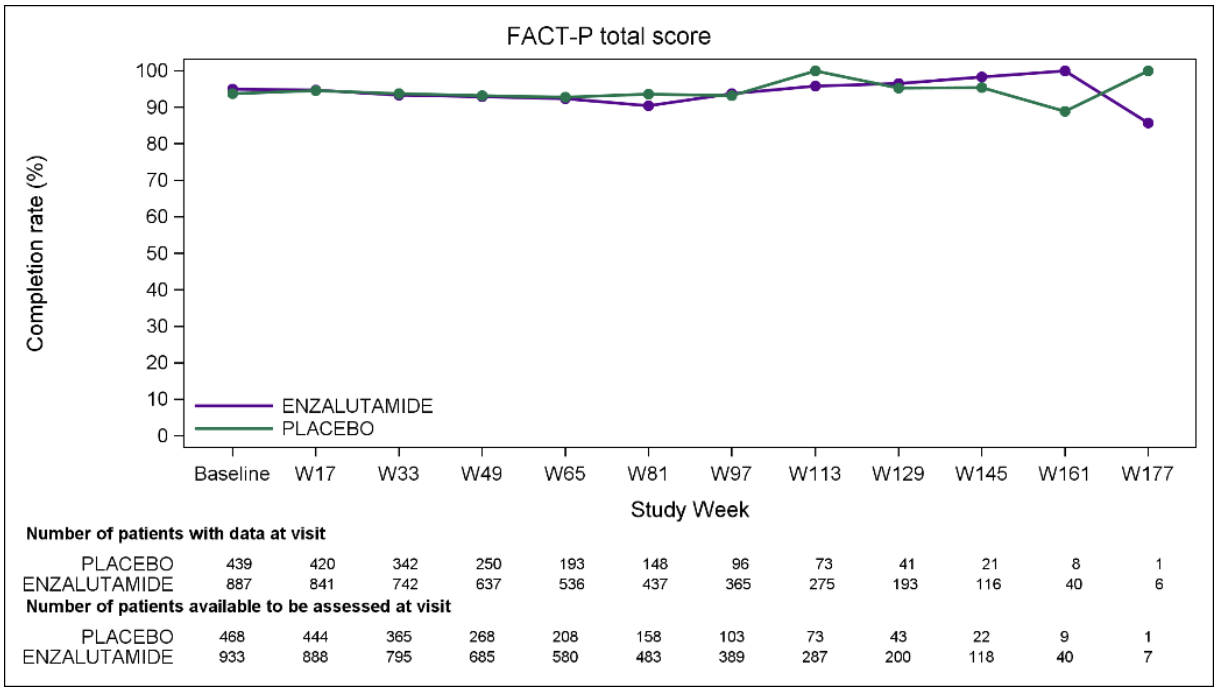

Abbildung 33: Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite über den Studienzeitraum am Beispiel der FACT-P – Gesamtpunktzahl

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G und FACT-P“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 Punkte)							
PROSPER	933	524 (56,2)	11,0 [7,6; 11,1]	468	224 (47,9)	11,1 [11,0; 14,7]	1,07 [0,92; 1,26] p = 0,3794
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 Punkte)							
PROSPER	933	395 (42,3)	18,8 [18,4; 22,1]	468	177 (37,8)	18,5 [16,2; 22,1]	0,93 [0,78; 1,12] p = 0,4383
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)							
PROSPER	933	499 (53,5)	11,1 [11,0; 14,7]	468	226 (48,3)	11,1 [11,1; 14,7]	0,97 [0,82; 1,14] p = 0,7004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)							
PROSPER	933	376 (40,3)	22,1 [18,6; 25,9]	468	181 (38,7)	18,4 [14,9; 19,4]	0,82 [0,69; 0,99] p = 0,0369
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	538 (57,7)	7,9 [7,5; 11,1]	468	206 (44,0)	11,5 [11,1; 14,8]	1,28 [1,08; 1,50] p = 0,0037
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	428 (45,9)	18,6 [16,8; 22,2]	468	161 (34,4)	19,4 [18,3; 25,8]	1,15 [0,96; 1,38] p = 0,1350

Endpunkt Studie	Enzalutamid			Vergleichsgruppe			Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	398 (42,7)	18,4 [14,8; 22,2]	468	187 (40,0)	14,8 [11,1; 18,6]	0,88 [0,73; 1,05] p = 0,1533
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	278 (29,8)	34,0 [29,6; n. e.]	468	126 (26,9)	29,5 [25,8; n. e.]	0,87 [0,71; 1,08] p = 0,2187
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	359 (38,5)	25,8 [22,0; 29,4]	468	173 (37,0)	18,4 [14,7; 18,6]	0,84 [0,70; 1,01] p = 0,0697
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	237 (25,4)	36,7 [33,1; 38,2]	468	124 (26,5)	29,5 [22,2; 33,2]	0,68 [0,55; 0,85] p = 0,0008
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	534 (57,2)	11,0 [7,5; 11,1]	468	229 (48,9)	11,1 [10,7; 14,6]	1,07 [0,91; 1,25] p = 0,4188
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	422 (45,2)	18,6 [18,2; 22,1]	468	186 (39,7)	18,4 [14,8; 18,7]	0,94 [0,79; 1,13] p = 0,5235
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	549 (58,8)	7,8 [7,5; 11,1]	468	264 (56,4)	7,7 [7,4; 11,1]	0,85 [0,73; 0,99] p = 0,0362
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER	933	444 (47,6)	18,4 [14,9; 18,7]	468	222 (47,4)	14,7 [11,1; 16,2]	0,79 [0,67; 0,93] p = 0,0042

Endpunkt Studie	Enzalutamid			Vergleichsgruppe			Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	*Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General;* FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich für keine der Auswertungen zur FACT-G Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung: HR: 1,07 (95 %-KI [0,92; 1,26]), p = 0,3794; Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung: HR: 0,93 (95 %-KI [0,78; 1,12]), p = 0,4383), zum FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung: HR: 0,88 (95 %-KI [0,73; 1,05]), p = 0,1533; Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung: HR: 0,87 (95 %-KI [0,71; 1,08]), p = 0,2187) sowie zum FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung: HR: 1,07 (95 %-KI [0,91; 1,25]), p = 0,4188; Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung: HR: 0,94 (95 %-KI [0,79; 1,13]), p = 0,5235) statistisch signifikante Unterschiede zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe.

Hinsichtlich der FACT-P Gesamtpunktzahl (MCID ≥ 10 Punkte) und dem FACT-P – Seelischen Wohlbefinden (MCID ≥ 3 Punkte) ergab sich für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ein numerischer Vorteil von Enzalutamid, welcher jedoch nicht statistisch signifikant war (FACT-P Gesamtpunktzahl: HR: 0,97 (95 %-KI [0,82; 1,14]), p = 0,7004; FACT-P – Seelisches Wohlbefinden: HR: 0,84 (95 %-KI [0,70; 1,01]), p = 0,0697). Innerhalb der Auswertung zur Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der FACT-P Gesamtpunktzahl (MCID ≥ 10 Punkte) sowie für den FACT-P – Seelischen Wohlbefinden (MCID ≥ 3 Punkte) ergab sich mit einer medianen Differenz von 3,7 Monaten (FACT-P Gesamtpunktzahl) bzw. 7,2 Monaten (FACT-P – Seelisches Wohlbefinden) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid (FACT-P Gesamtpunktzahl: HR: 0,82 (95 %-KI [0,69; 0,99]), p = 0,0369; FACT-P – Seelisches Wohlbefinden: HR: 0,68 (95 %-KI [0,55; 0,85]), p = 0,0008).

Für die Dimension FACT-P – Körperliches Wohlbefinden zeigte sich in der Vergleichsgruppe mit 11,5 Monaten (95 %-KI [11,1; 14,8]) eine längere mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens drei Punkte als unter Enzalutamid (7,9 Monate; 95 %-KI [7,5; 11,1]). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 1,28 (95 %-KI [1,08; 1,50]), p = 0,0037). Allerdings konnte auf Basis

der Operationalisierung der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden (HR: 1,15 (95 %-KI [0,96; 1,38]), p = 0,1350).

Für die prostataspezifische Subskala des FACT-P zeigte sich unabhängig von der verwendeten Operationalisierung in beiden Auswertungen auf Basis einer MCID≥ 3 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung um mindestens 3 Punkte: HR: 0,85 (95 %-KI [0,73; 0,99]), p = 0,0362; Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung um mindestens 3 Punkte: HR: 0,79 (95 %-KI [0,67; 0,93]), p = 0,0042). Während für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung vergleichbare Mediane (7,8 Monate vs. 7,7 Monate) beobachtet werden konnten, war die Zeit in der Enzalutamid-Gruppe bis zu einer anhaltenden Verschlechterung um 3,7 Monate (18,4 Monate vs. 14,7 Monate) länger als in der Vergleichsgruppe.

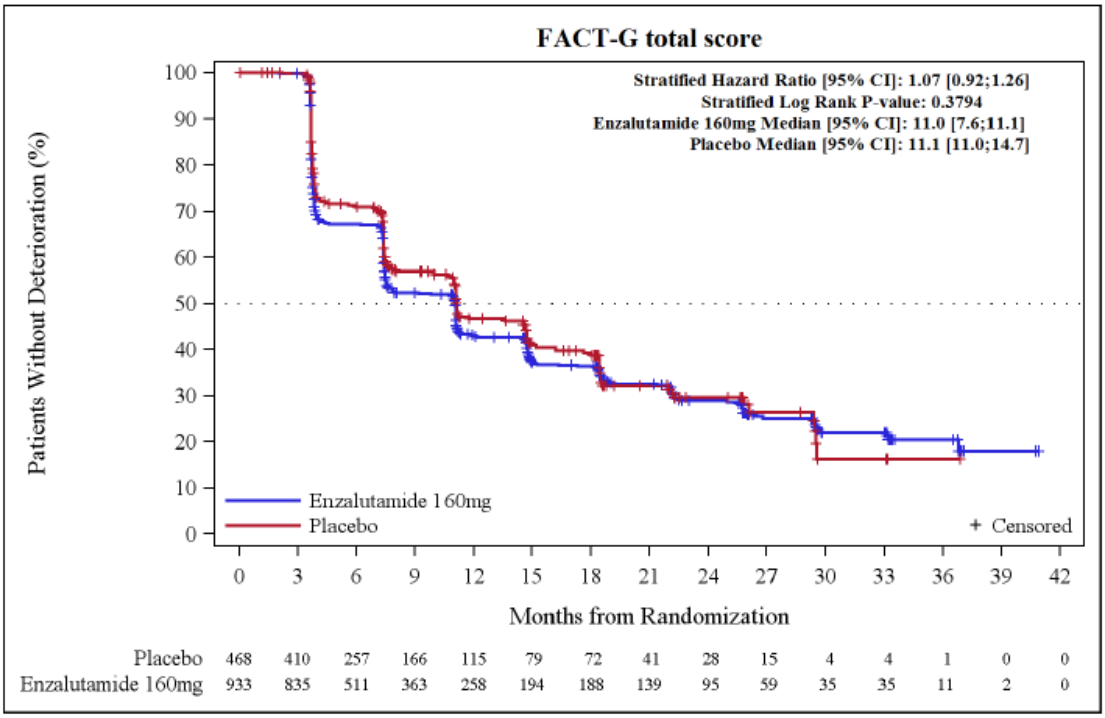

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 Punkte)“

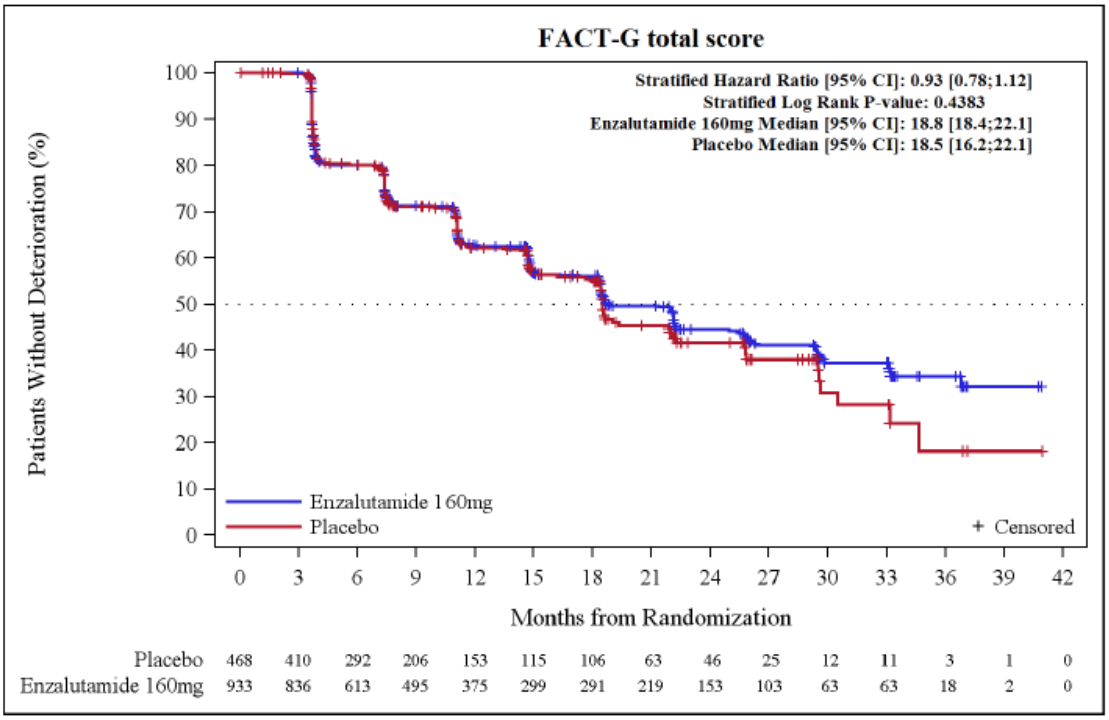

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 Punkte)“

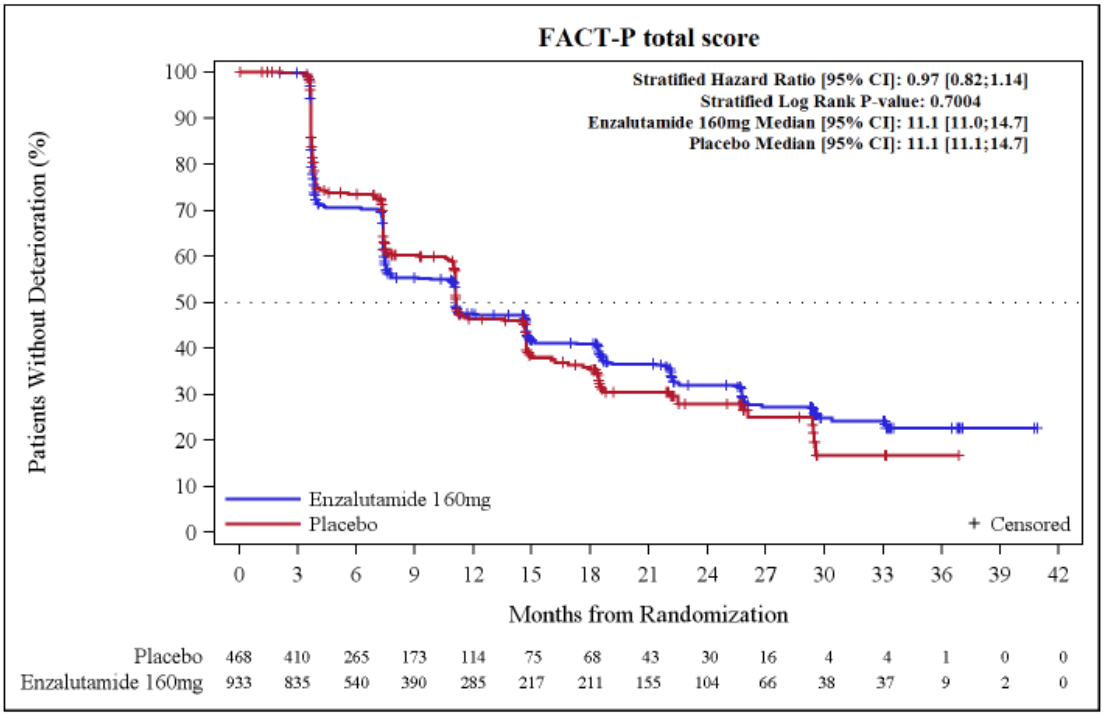

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“

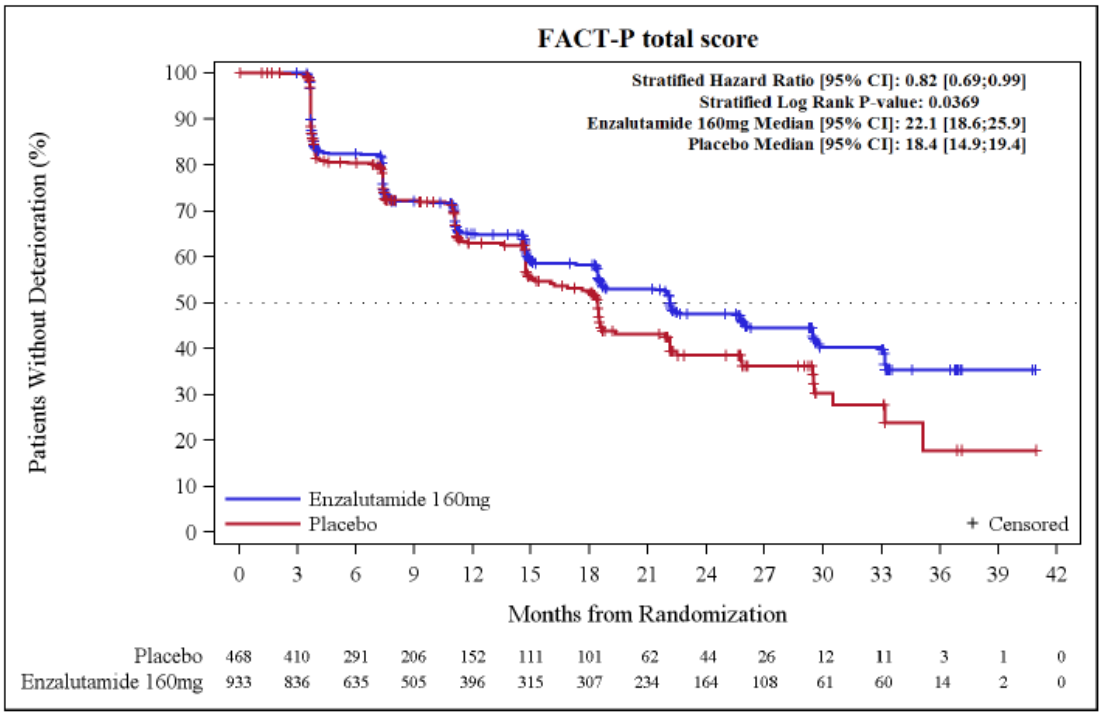

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“

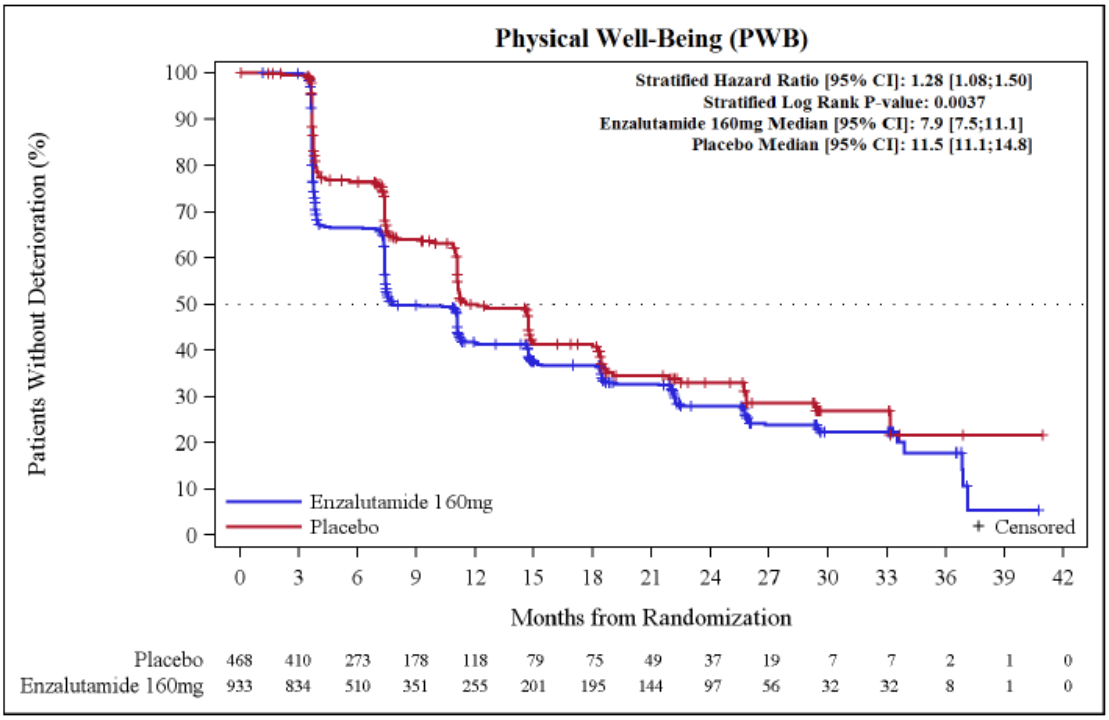

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

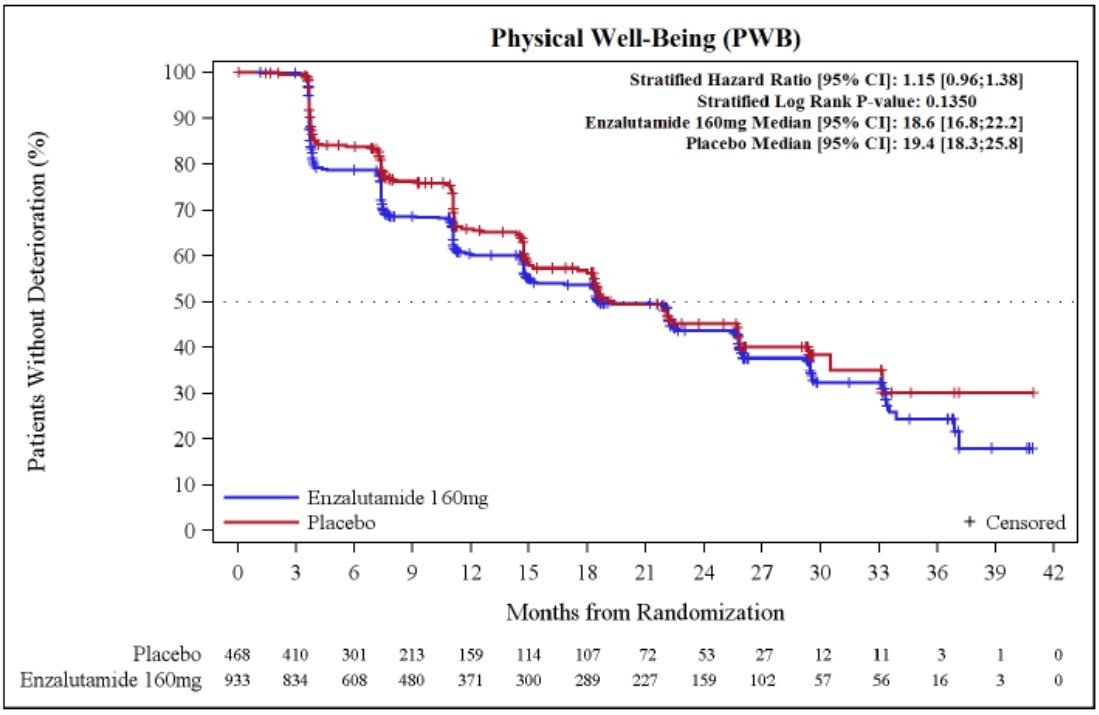

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

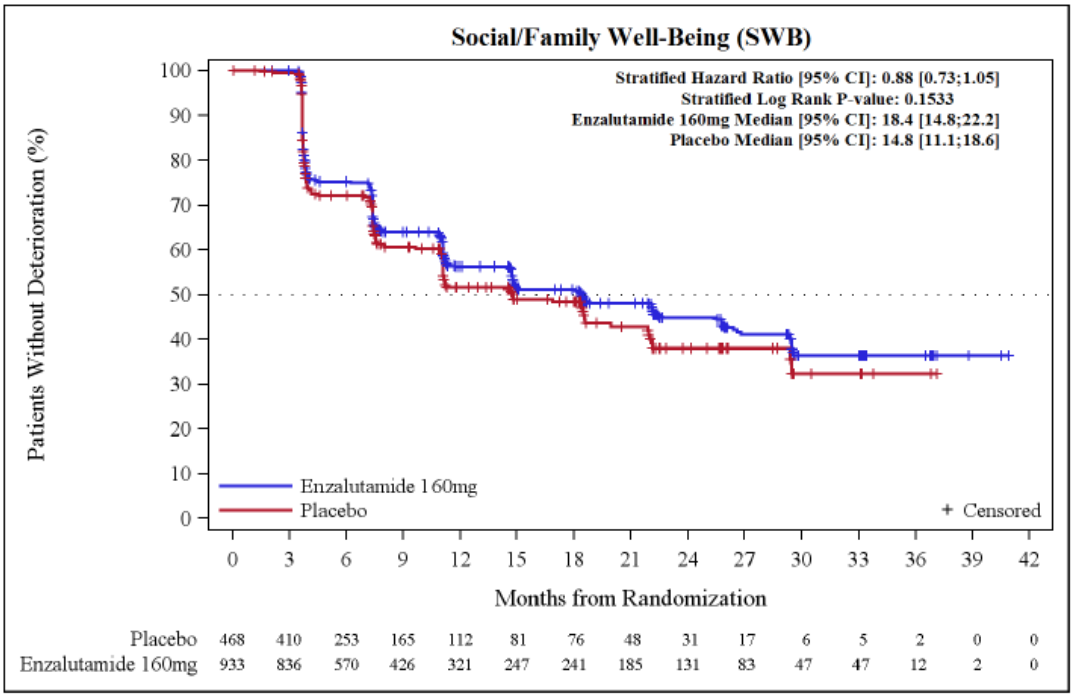

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

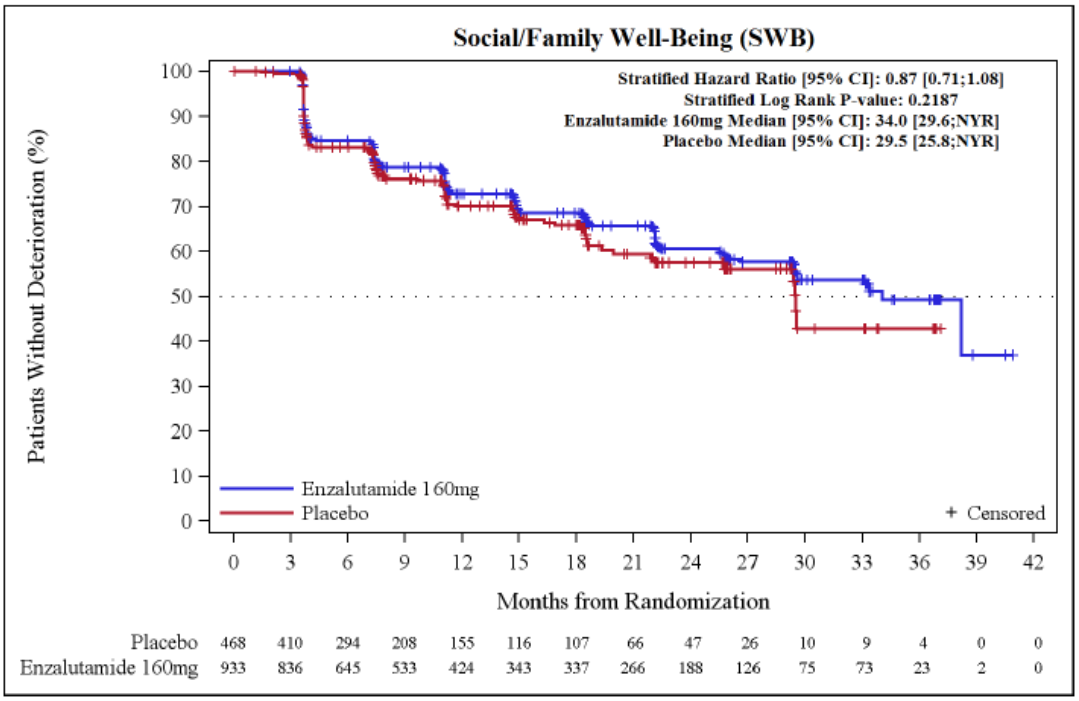

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

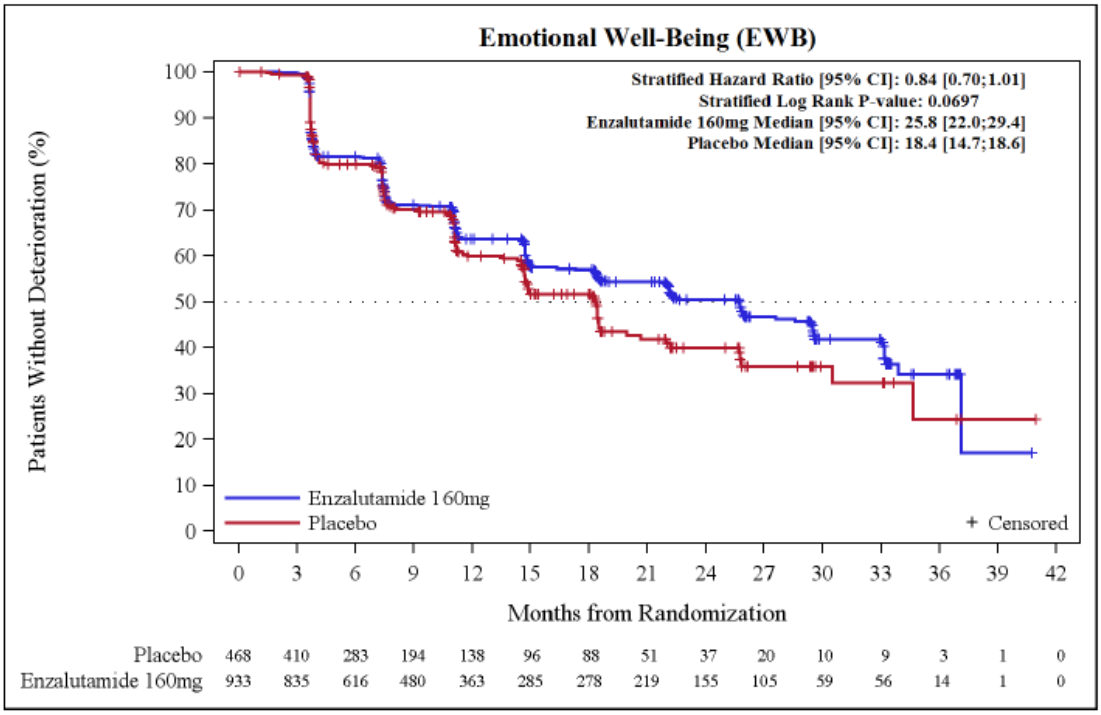

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

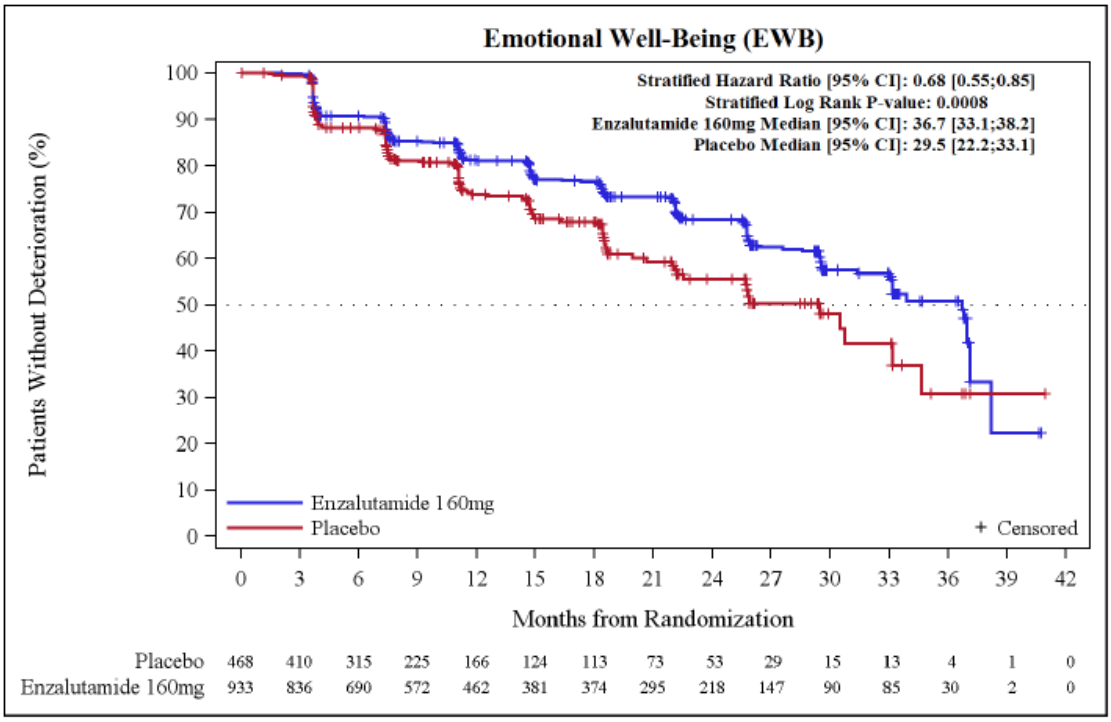

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

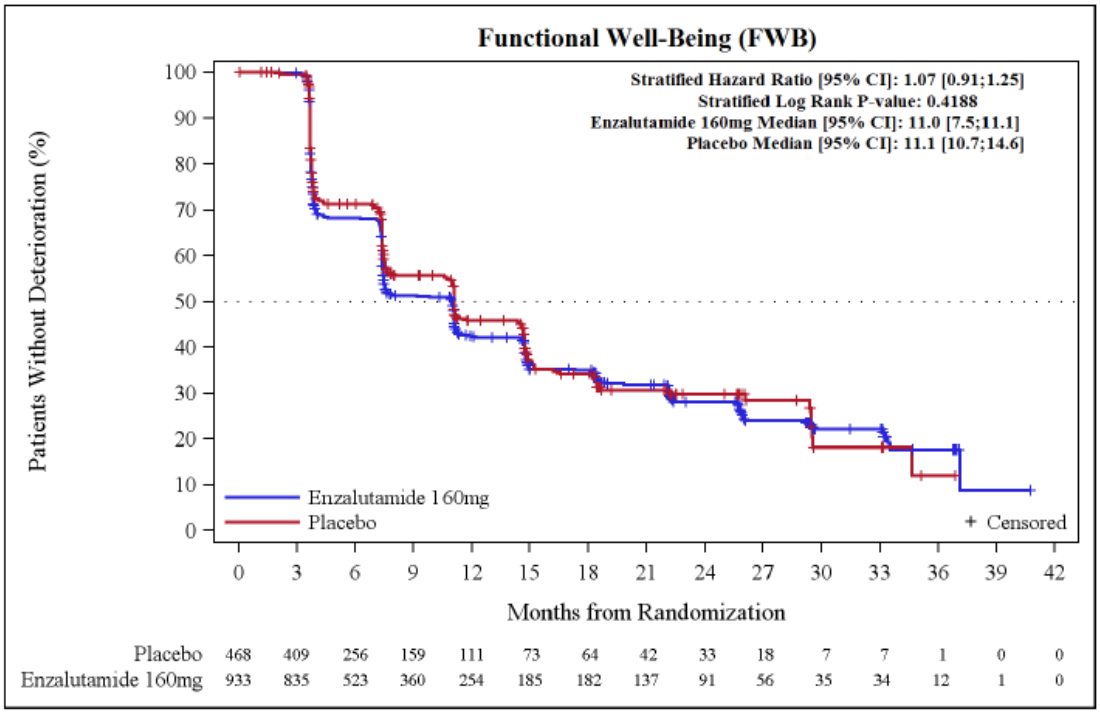

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

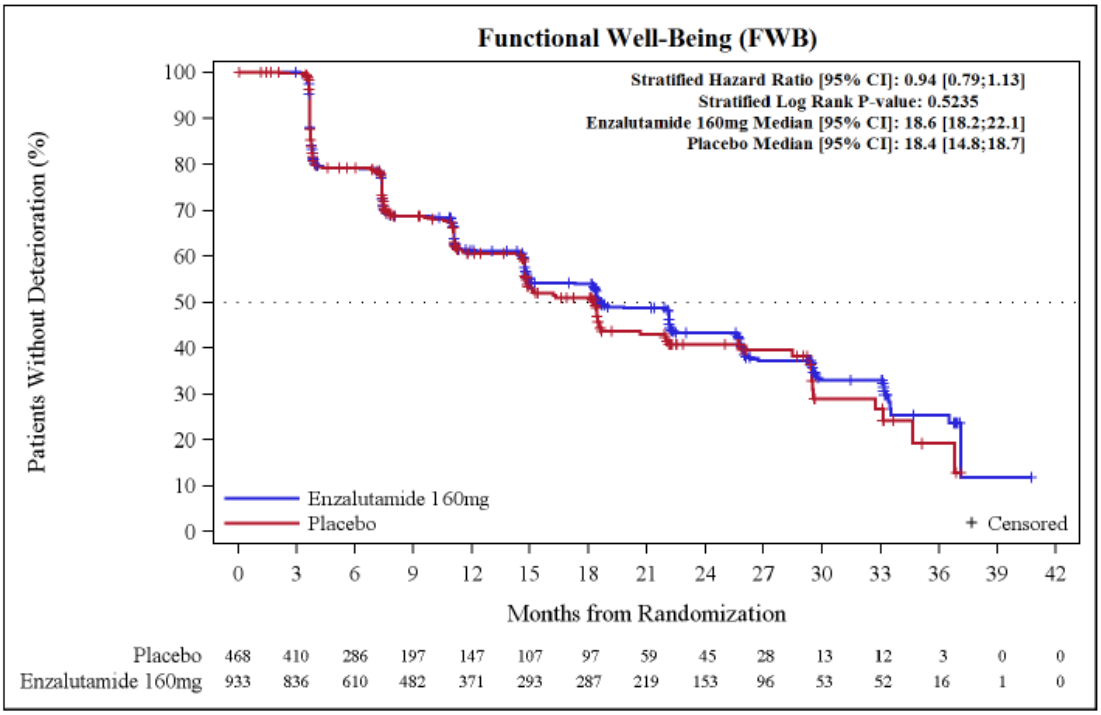

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

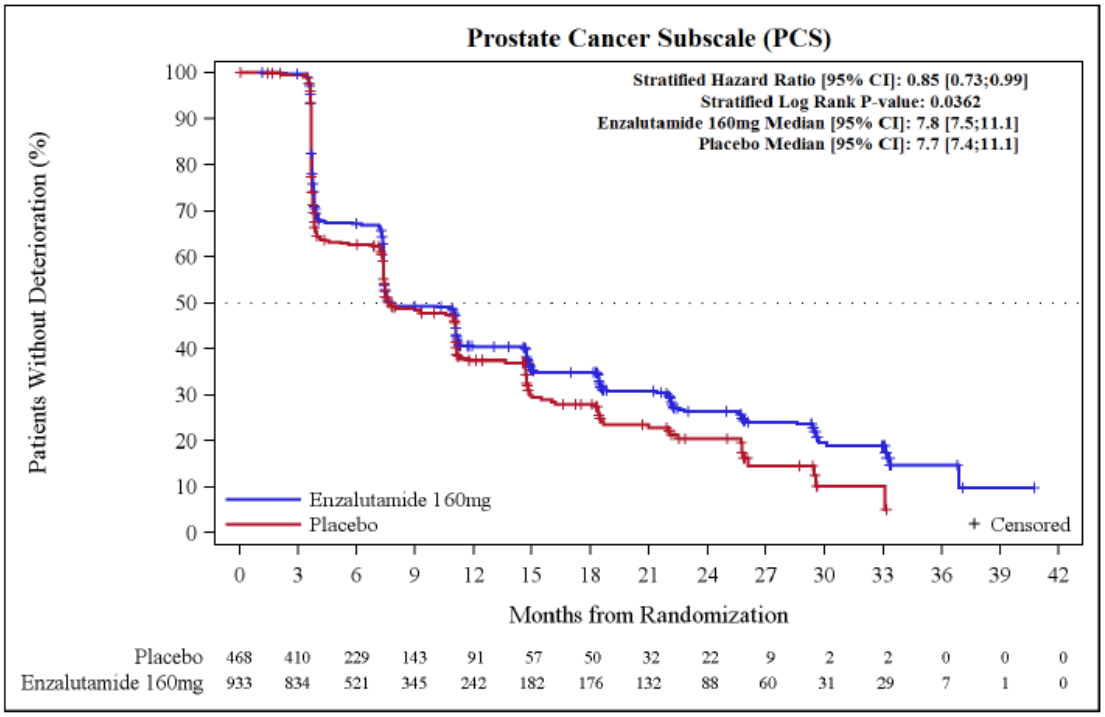

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

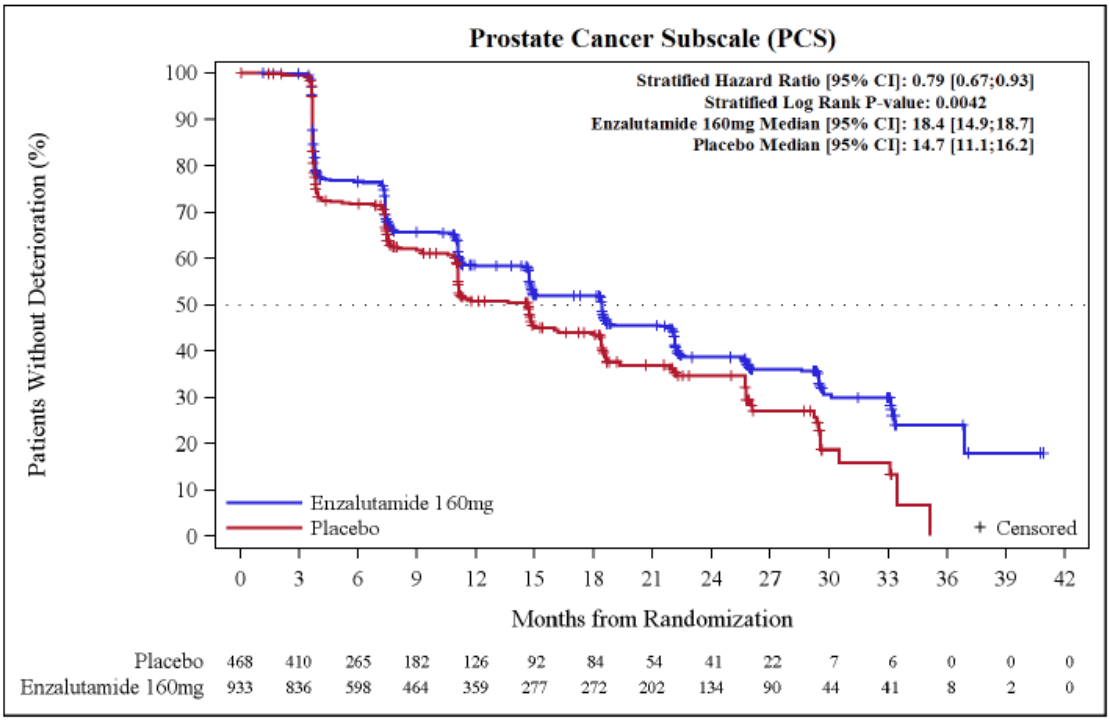

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30, erhoben. Der EORTC QLQ-PR25 wurde spezifisch zur Beurteilung der Symptomatik und Lebensqualität von Männern mit Prostatakarzinom entwickelt. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand im Bezug auf eine Blasenentleerung, Leichtigkeit und Häufigkeit der Blasenentleerung (Miktionsbeschwerden), sowie Beschwerden der Darmfunktion und anderer Probleme während der letzten Woche ein. Die Patienten beantworteten darüber hinaus noch fünf Fragen hinsichtlich der Gewichtsabnahme bzw. -zunahme und dem sexuellen Interesse sowie vier Fragen zur sexuellen Aktivität in innerhalb der letzten vier Wochen. Innerhalb jeder Dimension konnten die Patienten zwischen vier Antwortmöglichkeiten wählen, welche den Intensitätsgrad erfasste (überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich stark, sehr stark). Basierend auf den unterschiedlichen Beobachtungszeiten wurde – unter Berücksichtigung des ursprünglichen statistischen Analyseplans (SAP) sowie des speziellen SAP für die PRO-Endpunkte – die Zeit bis • zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung der Symptomatik • zur anhaltenden Verschlechterung der Symptomatik ausgewertet. Wie in Abschnitt 4.2.5.2 näher ausgeführt, liegt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 keine validierte *Minimal Clinically Important Difference* (MCID) in der Literatur vor. Folglich wurde eine skalenindividuelle MCID auf Basis der Methode von 0,5 x Standardabweichung auf Basis der Studiendaten zur PROSPER-Studie hergeleitet: • Sexuelle Aktivität: MCID ≥ 10 Punkte • Sexualfunktion: MCID ≥ 12 Punkte Die Erhebung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-PR25 wurde zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161 und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) für diejenigen Studienteilnehmer, welche die Visite in der Klinik durchführten. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der ITT-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017, welcher die Studienvisiten unter Behandlung (Woche 1 bis Woche 177) einschließlich der Sicherheits-Nachbeobachtung sowie die Langezeit-Nachbeobachtung (für Patienten die die Visite in der Klinik abhielten) beinhaltete.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig[a]/ hoch[b]

a: Die folgenden Dimension wies ein niedriges Verzerrungspotenzial auf: „Sexuelle Aktivität“
b: Für die Dimension „Sexualfunktion“ konnte eine mögliche Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinsichtlich der Dimension „Sexualfunktion“ muss berücksichtigt werden, dass lediglich ein geringer Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen die Fragen zur Sexualfunktion beantwortet haben (Enzalutamid: 5,3 % vs. Vergleichsgruppe: 5,1 %), welche nur auszufüllen sind, wenn innerhalb der letzten vier Wochen eine sexuelle Aktivität vorlag. Basierend auf dem geringen Anteil der Patienten ist eine mögliche Verzerrung nicht auszuschließen, weshalb für die Dimension „Sexualfunktion“ ein mögliches Verzerrungspotenzial in Betracht gezogen wird.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde daher – mit Ausnahme der Dimension „Sexualfunktion“ – insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Rücklaufquoten

Die Erhebung des EORTC QLQ-PR25 wurde zu Studienbeginn, in Woche 1, Woche 17 und danach alle 16 Wochen (Woche 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, und 177) sowie in der Sicherheits-Nachbeobachtung und in der Langzeit-Nachbeobachtung (alle 16 Wochen) durchgeführt. Einbezogen wurde alle Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einer Erhebung nach Studienbeginn. In der Langzeit-Nachbeobachtung wurde die Rücklaufquote nur auf diejenigen Patienten berechnet, die ihre Visite im Rahmen des Studienzentrums durchgeführt hatten und somit die Möglichkeit besaßen den Fragebogen auszufüllen.

Die nachfolgende Tabelle 4-81 gibt einen Überblick über die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 zur Dimension „Sexuelle Aktivität“ je Visite, bezogen auf die ITT-Population sowie auf den Anteil der möglichen Patienten je Auswertungszeitpunkt. Hinsichtlich der ITT-Population ist eine Rücklaufquote von mehr als 70 % sowie ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von weniger als 15 % noch in der Woche 33 gewährleistet. Betrachtet man allerdings den Anteil der Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite, so ist erkennbar, dass die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bis Woche 177 überwiegend über 90 % betragen und somit sehr hoch sind. Lediglich in Woche 81 (Enzalutamid-Arm: 89,9 %) und Woche 177 (Enzalutamid-Arm: 85,7 %) sowie in Woche 166 (Vergleichsgruppe: 88,9 %) liegen die Rücklaufquoten unter 90 %.

In Tabelle 4-82 sind hingegen die Rücklaufquoten für die Dimension „Sexualfunktion“ ausgewiesen. Zu Studienbeginn beantworteten lediglich 5,3 % (49 Patienten unter Enzalutamid) bzw. 5,1 % (24 Patienten in der Vergleichsgruppe) die Fragen hinsichtlich der Sexualfunktion, welche nur von den Patienten zu beantworten sind, wenn diese innerhalb der letzten vier Wochen eine sexuelle Aktivität aufwiesen. Die Rücklaufquoten nahmen über die Studiendauer weiter ab.

Tabelle 4-81: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite

Visite	**Enzalutamid (N = 933)**			**Vergleichsgruppe (N= 468)**		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**	**Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population**	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**
Studienbeginn	884 (94,8 %)	933	884 (94,8 %)	439 (93,8 %)	468	439 (93,8 %)
Woche 17	839 (89,9 %)	888	839 (94,5 %)	419 (89,5 %)	444	419 (94,4 %)
Woche 33	737 (79,0 %)	795	737 (92,7 %)	341 (72,9 %)	365	341 (93,4 %)
Woche 49	635 (68,1 %)	685	635 (92,7 %)	250 (53,4 %)	268	250 (93,3 %)
Woche 65	536 (57,5 %)	580	536 (92,4 %)	193 (41,2 %)	208	193 (92,8 %)
Woche 81	434 (46,5 %)	483	434 (89,9 %)	148 (31,6 %)	158	148 (93,7 %)
Woche 97	365 (39,1 %)	389	365 (93,8 %)	95 (20,3 %)	103	95 (92,2 %)
Woche 113	275 (29,5 %)	287	275 (95,8 %)	73 (15,6 %)	73	73 (100,0 %)
Woche 129	192 (20,6 %)	200	192 (96,0 %)	41 (8,8 %)	43	41 (95,4 %)
Woche 145	116 (12,4 %)	118	116 (98,3 %)	21 (4,5 %)	22	21 (95,5 %)
Woche 161	40 (4,3 %)	40	40 (100,0 %)	8 (1,7 %)	9	8 (88,9 %)
Woche 177	6 (0,6 %)	7	6 (85,7 %)	1 (0,2 %)	1	1 (100,0 %)
ITT: *Intention to Treat*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung						

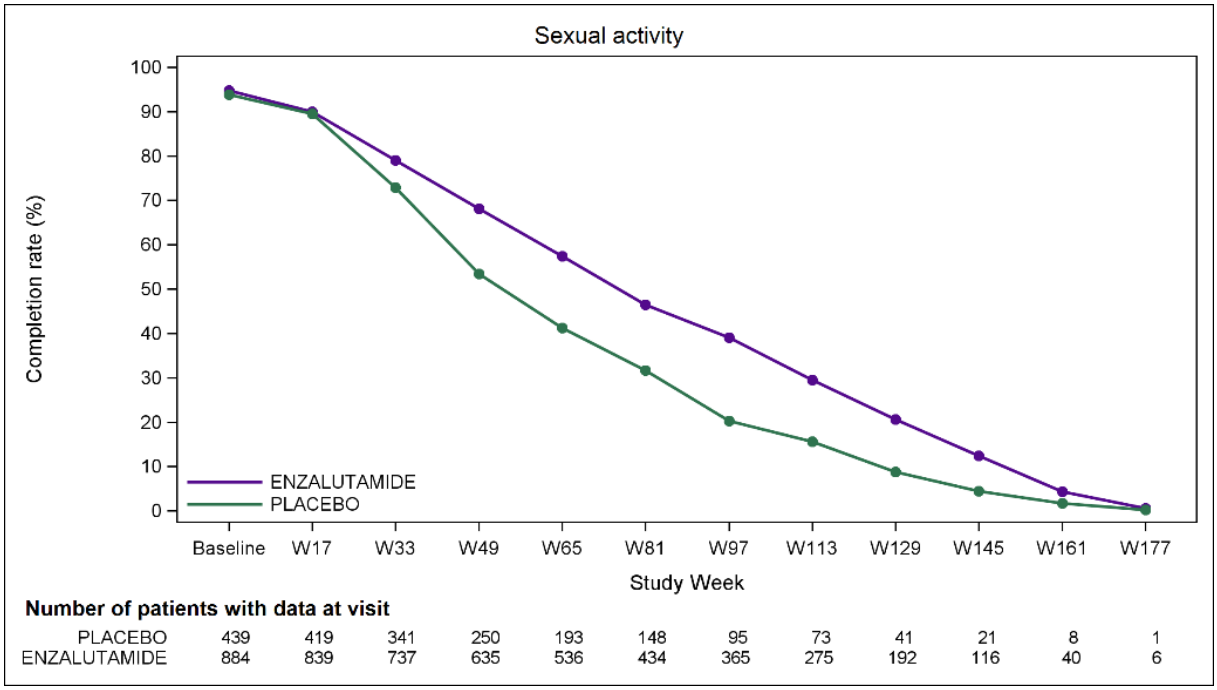

Abbildung 48: Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population am Beispiel des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität

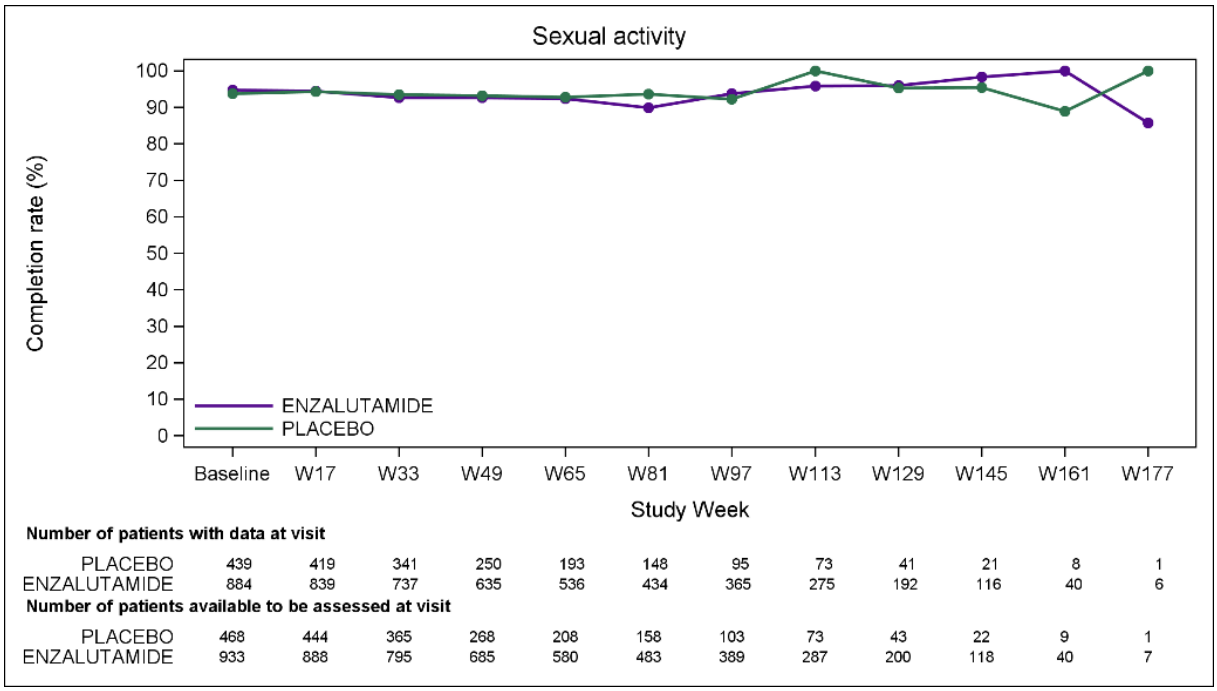

Abbildung 49: Rücklaufquoten bezogen auf die noch mögliche Anzahl an Patienten je Visite über den Studienzeitraum am Beispiel des EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität

Tabelle 4-82: Rücklaufquoten zum EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion bezogen auf die ITT-Population sowie den möglichen Anteil an Patienten je Visite

Visite	**Enzalutamid (N = 933)**			**Vergleichsgruppe (N= 468)**		
	Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**	**Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf die ITT-Population**	**Mögliche Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen können**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patienten in der Studie je Visite**
Studienbeginn	49 (5,3 %)	933	49 (5,3 %)	24 (5,1 %)	468	24 (5,1 %)
Woche 17	39 (4,2 %)	888	39 (4,4 %)	27 (5,8 %)	444	27 (6,1 %)
Woche 33	40 (4,3 %)	795	40 (5,0 %)	17 (3,6 %)	365	17 (4,7 %)
Woche 49	21 (2,3 %)	685	21 (3,1 %)	18 (3,9 %)	268	18 (6,7 %)
Woche 65	22 (2,4 %)	580	22 (3,8 %)	10 (2,1 %)	208	10 (4,8 %)
Woche 81	21 (2,3 %)	483	21 (4,4 %)	8 (1,7 %)	158	8 (5,1 %)
Woche 97	13 (1,4 %)	389	13 (3,3 %)	5 (1,1 %)	103	5 (4,9 %)
Woche 113	9 (1,0 %)	287	9 (3,1 %)	2 (0,4 %)	73	2 (2,7 %)
Woche 129	4 (0,4 %)	200	4 (2,0 %)	0 (0,0 %)	43	0 (0,0 %)
Woche 145	2 (0,2 %)	118	2 (1,7 %)	1 (0,2 %)	22	1 (4,6 %)
Woche 161	2 (0,2 %)	40	2 (5,0 %)	0 (0,0 %)	9	0 (0,0 %)
Woche 177	0 (0,0 %)	7	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1	0 (0,0 %)
ITT: *Intention to Treat*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung						

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)							
PROSPER	933	252 (27,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	468	111 (23,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,83; 1,31] p = 0,7107
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)							
PROSPER	933	227 (24,3)	n. e. [37,0; n. e.]	468	101 (21,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,77; 1,24] p = 0,8570
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)							
PROSPER	933	11 (1,2)	29,5 [11,1; n. e.]	468	7 (1,5)	14,7 [7,4; n. e.]	1,16 [0,42; 3,21] p = 0,7805
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 12 Punkte)							
PROSPER	933	6 (0,6)	29,5 [26,0; n. e.]	468	6 (1,3)	18,4 [11,8; n. e.]	0,53 [0,16; 1,80] p = 0,3016

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 zeigte sich für die Dimensionen „Sexuelle Aktivität“ sowie „Sexualfunktion“ weder in der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung (Sexuelle Aktivität: HR: 1,04 (95 %-KI [0,83; 1,31]), p = 0,7107; Sexualfunktion: HR: 1,16 (95 %-KI [0,42; 3,21]), p = 0,7805) noch in der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung (Sexuelle Aktivität: HR: 0,98 (95 %-KI [0,77; 1,24]), p = 0,8570; Sexualfunktion: HR: 0,53 (95 %-KI [0,16; 1,80]), p = 0,3016) ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

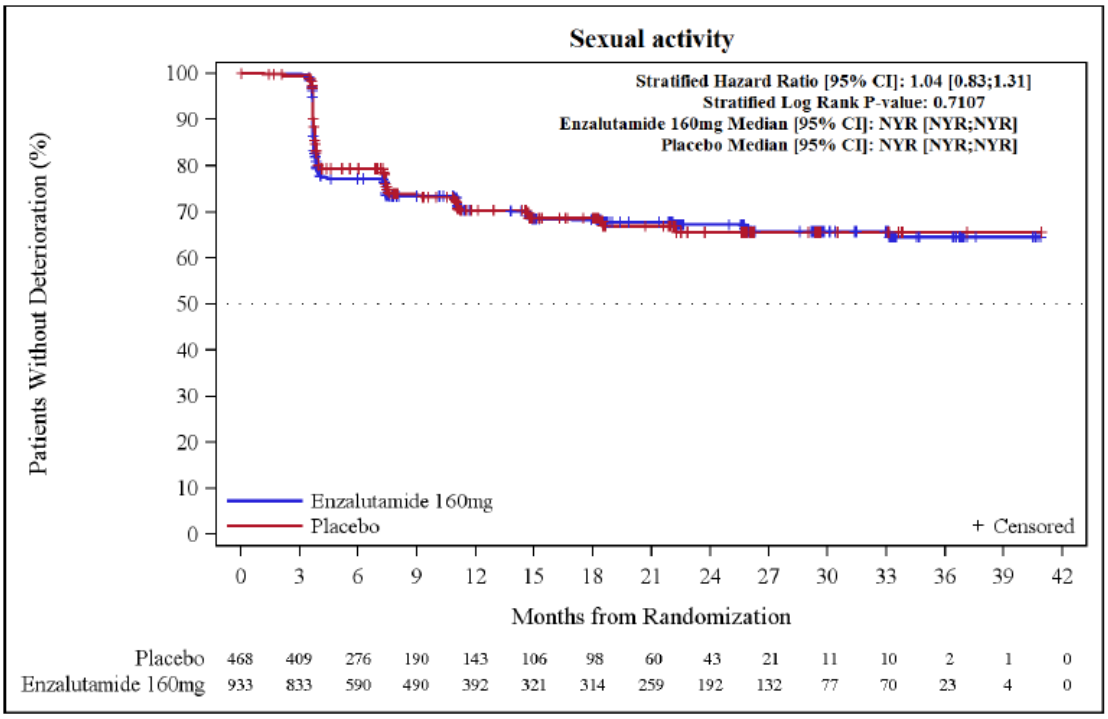

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“

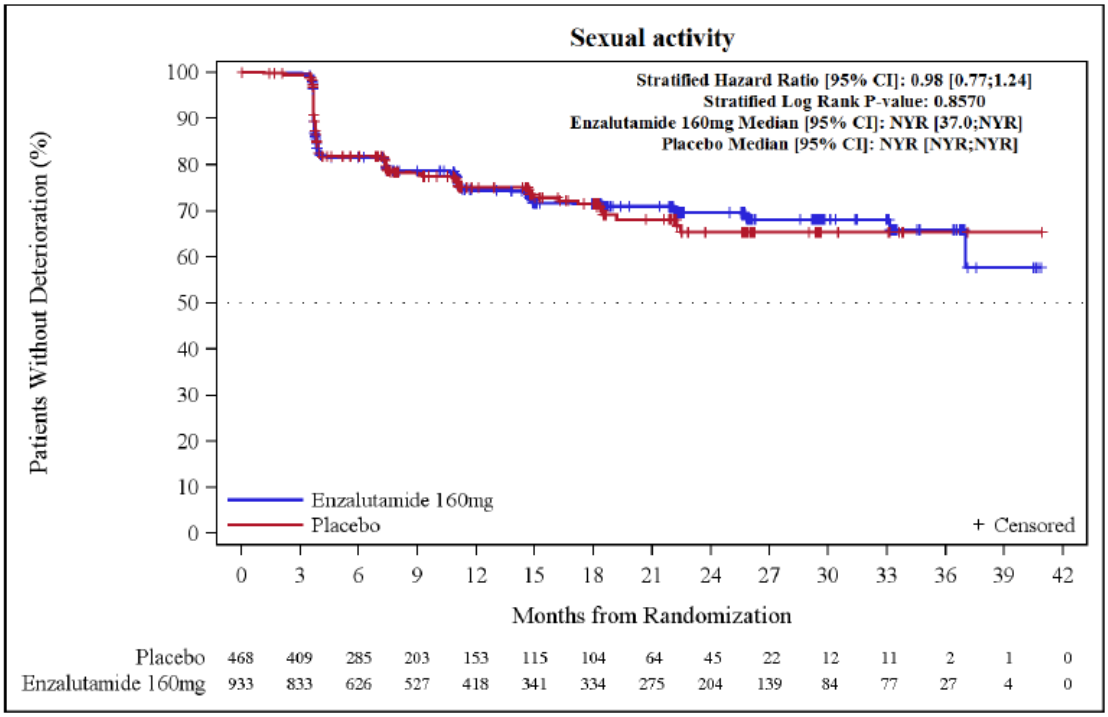

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)“

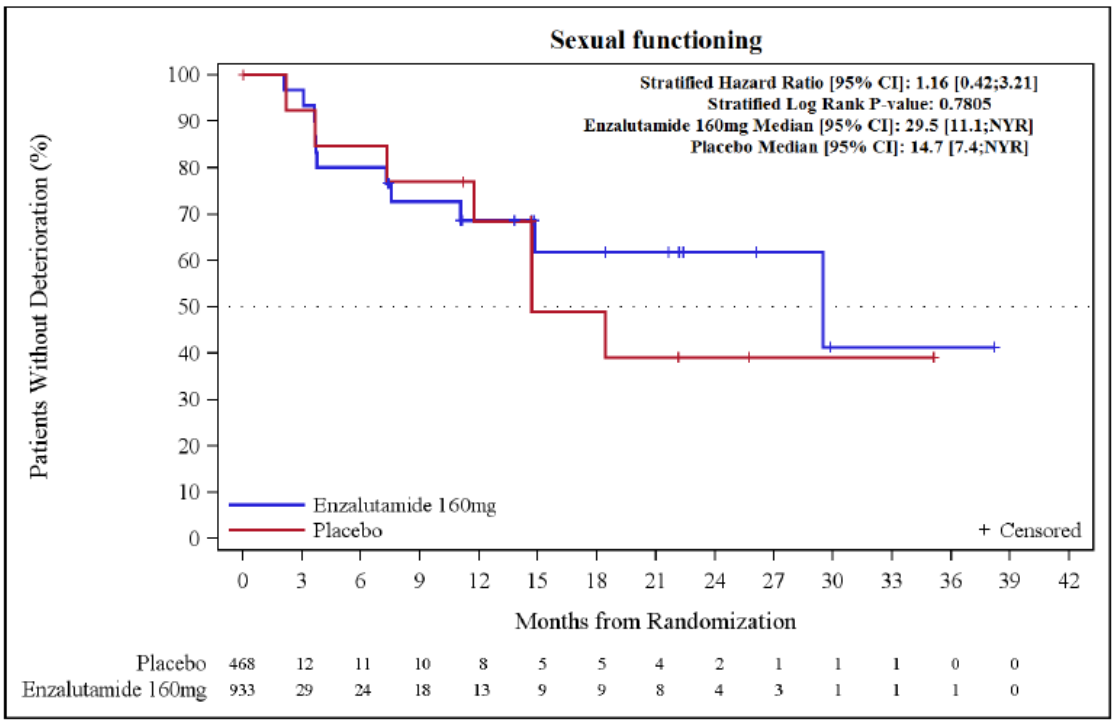

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)“

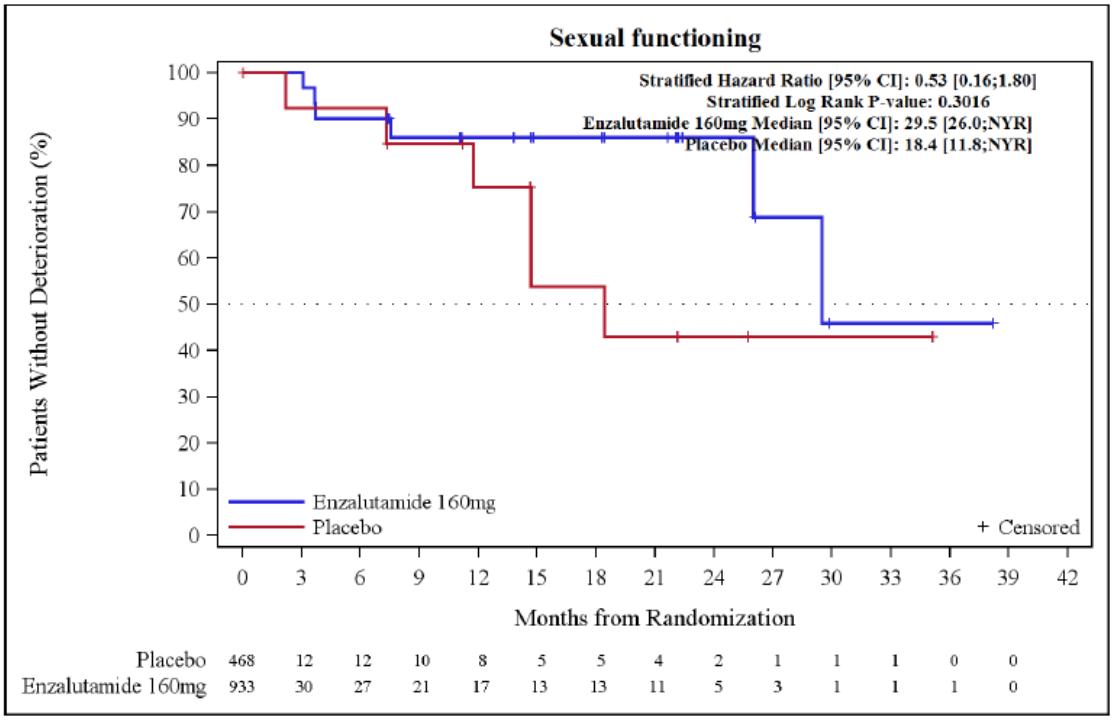

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 12 Punkte)“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-84: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung

PROSPER	Ein „Unerwünschtes Ereignis“ (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich klinisch signifikanter Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung die temporär mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert wurde, unabhängig davon, ob das Auftreten des unerwünschten Ereignisses mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht.
	Ein *Treatment-Emergent* UE war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, dass vom Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation + 30 Tage (oder der Tag vor Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was vorher eintrat) auftrat oder sich hinsichtlich des Schweregrads verschlechterte.
	Alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig davon, ob diese mit der Studienmedikation im Zusammenhang standen, wurden im *Case Report Form* (CRF) und in der Patientenakte dokumentiert.
	Die Erfassung der nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse begann mit dem Zeitpunkt der Einnahme der ersten Studienmedikation und wurde bis zur Visite der Sicherheits-Nachbeobachtung fortgesetzt. Ein nicht-schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches bereits in der *Screening*-Periode auftrat, wurde in der medizinischen Vorgeschichte des CRF sowie in der Patientenakte erfasst.
	Alle unerwünschten Ereignisse, die während der Studie aufgetreten sind, mussten in geeigneten Zeitintervallen bis zur Behebung, bis zu Stabilisierung des Ereignisses, bis zum Erreichen eines neuen Ausgangswertes, oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Behandlung nachbeobachtet werden (alle Resultate der Nachbeobachtung mussten dem Sponsor oder Bevollmächtigten berichtet werden).
	Wurde aus einem nicht-schwerwiegendem Ereignis ein schwerwiegendes, oder erfuhr der Patient ein neues schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, teilte der Prüfarzt diese Informationen der Sponsor´s *Safety* innerhalb von 24 Stunden mit.
	Alle unerwünschten Ereignisse wurden zu *Preferred Terms* (PT) und Systemorganklassen (SOC) unter Verwendung des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 16.1 kodiert
	Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden.
	Neben der Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses wird zusätzlich eine progressionsbereinigte Analyse dargestellt. Hinsichtlich der progressionsbereinigten Auswertung wurde die folgende SOC und die folgenden PTs einer Krankheitsprogression zugeordnet:
	• Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)
	  o Lymphangiosis carcinomatosa (PT)
	  o Bösartige Neubildung (PT)
	  o Knochenmetastasen (PT)
	  o Metastasen im Zentralnervensystem (PT)
	  o Metastasen im Becken (PT)
	  o Wirbelsäulenmetastasen (PT)

- Hodenmetastasen (PT)
- Bauchfellmetastasen (PT)
- Lungenmetastasen (PT)
- Metastasenschmerz (PT)
- Prostatametastasen (PT)
- Neubildung der Prostata (PT)
- Prostatakarzinom (PT)
- Prostatakarzinom mit Metastasen (PT)
- Prostatakarzinom Rezidiv (PT)
- Prostatakarzinom Stadium I (PT)
- Prostatakarzinom Stadium II (PT)
- Prostatakarzinom Stadium III (PT)
- Prostatakarzinom Stadium IV (PT)
- Prostataadenom (PT)
- Tumor-bedingtes Fieber (PT)
- Tumorschmerzen (PT)
- Tumorthrombose (PT)

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population.

Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse							
PROSPER	930	808 (86,9)	1,0 [0,9; 1,3]	465	360 (77,4)	2,8 [1,9; 3,6]	1,32 [1,16; 1,50] p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	806 (86,7)	1,0 [0,9; 1,4]	465	359 (77,2)	2,9 [1,9; 3,6]	1,32 [1,17; 1,50] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Insgesamt erlitten 86,9 % (808/930) in der Enzalutamid-Gruppe sowie 77,4 % (360/465) in der Vergleichsgruppe ein unerwünschtes Ereignis. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrug 1,0 Monate (95 %-KI [0,9; 1,3]) unter der Behandlung mit Enzalutamid und 2,8 Monate (95 %-KI [1,9; 3,6]) in der Vergleichsgruppe. Das entspricht einem Unterschied von 1,8 Monaten bei einer *Hazard Ratio* von 1,32 (95 %-KI [1,16; 1,50], p < 0,0001). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid. Da der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse" sowohl Laborparameter als auch nicht patientenrelevante Ereignisse umfasst, wird dieser nur ergänzend dargestellt.

Auch in der progressionsbereinigten Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen blieb der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Enzalutamid erhalten (HR: 1,32 (95 %-KI [1,17; 1,50]), p < 0,0001). Insgesamt konnten nur zwei Ereignisse (Enzalutamid) bzw. ein Ereignis (Vergleichsgruppe) einer Krankheitsprogression zugeordnet werden.

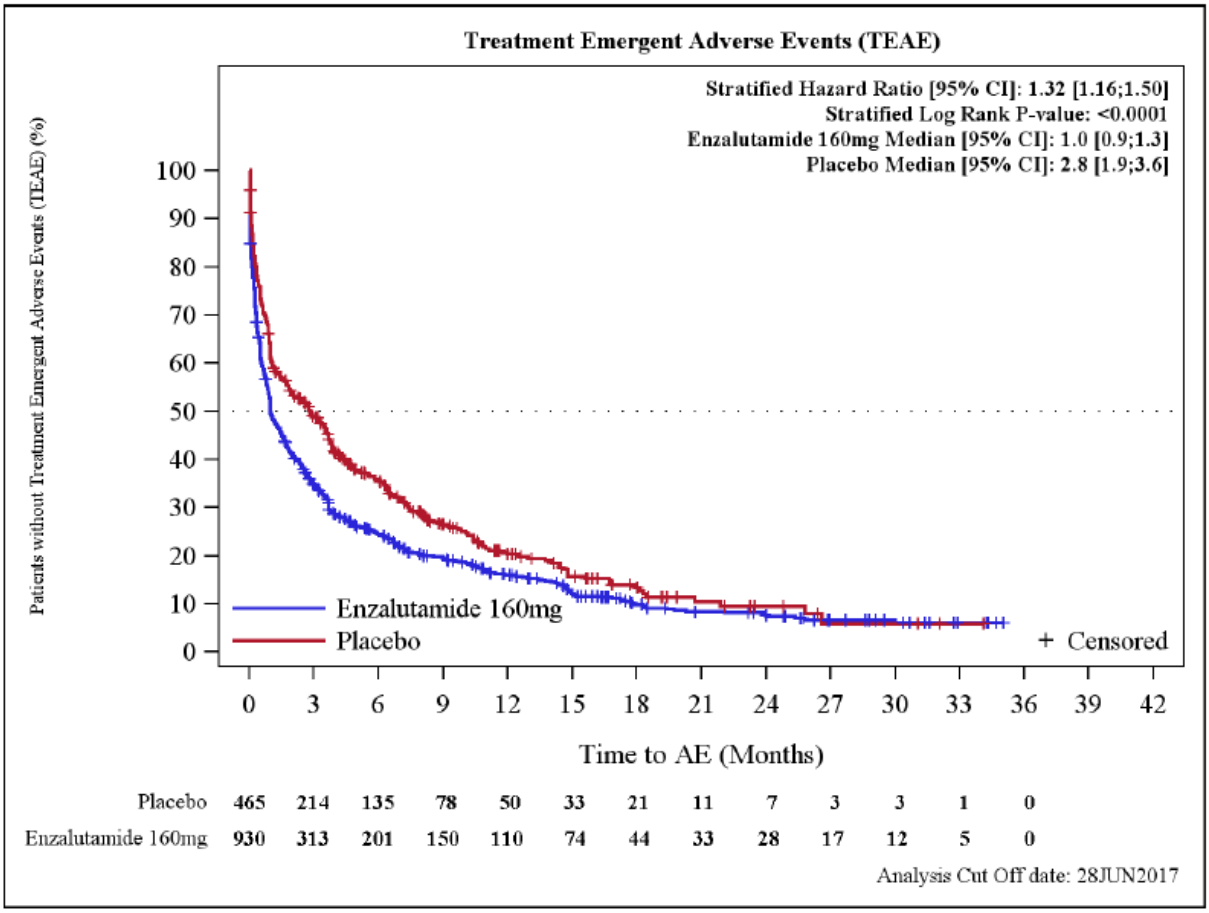

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

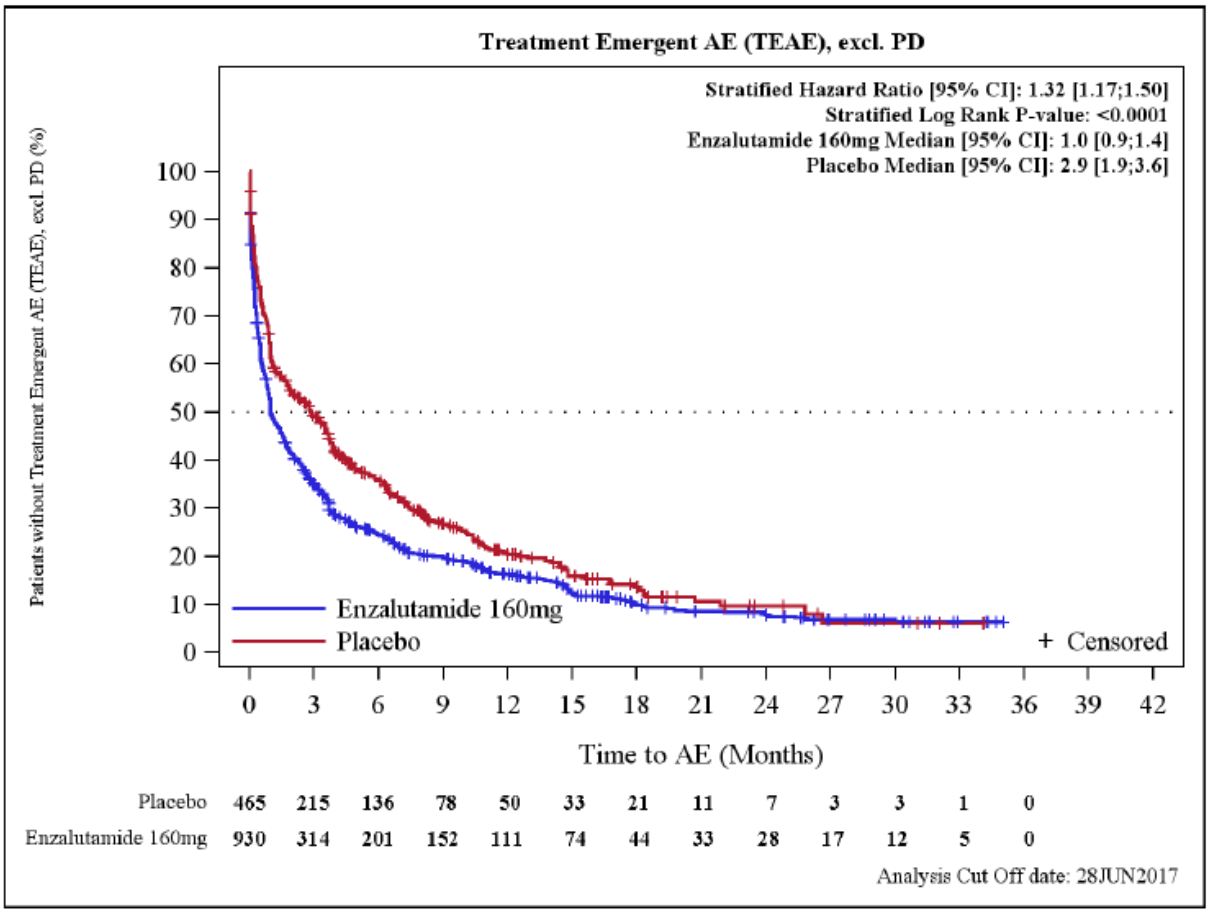

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-87: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“

Studie	Operationalisierung

PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert.
	Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) waren im Studienbericht *a priori* definiert und wurden wie folgt operationalisiert:
	• Konvulsionen
	  o *Narrow SMQ of „convulsions“*
	• Neutropenie
	  o PT: „*neutrophil count decreased, neutropenia, white blood cell count decreased, leukopenia, agranulocytosis, cyclic neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil percentage decreased, band neutrophil count decreased, band neutrophil percentage decreased, and idiopathic neutropenia*”
	• Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen
	  o Alle PTs in MedDRA *High Level Group Term „mental impairment disorders*”
	• Hypertonie
	  o *Narrow SMQ of „hypertension“*
	• Leberfunktionsstörung
	  o *„Narrow SMQ of „hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage related conditions”; narrow SMQ of „hepatitis, non-infectious”; and narrow SMQ of „liver related investigations, signs and symptoms”*
	• Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse
	  o *Narrow SMQs of „myocardial infarction”, „haemorrhagic cerebrovascular conditions”, and „ischemic cerebrovascular conditions”, and „heart failure”*
	• Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)
	  o *Narrow SMQ of „noninfectious encephalopathy/delirium*”
	Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population.
	Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen							
PROSPER	930	3 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,2251

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses von besonderem Interesse – Konvulsionen traten insgesamt lediglich drei Ereignisse in der Enzalutamid-Gruppe und keines in der Vergleichsgruppe auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde folglich in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant (HR: > 100 (95 %-KI [0,00; n. b.]), p = 0,2251).

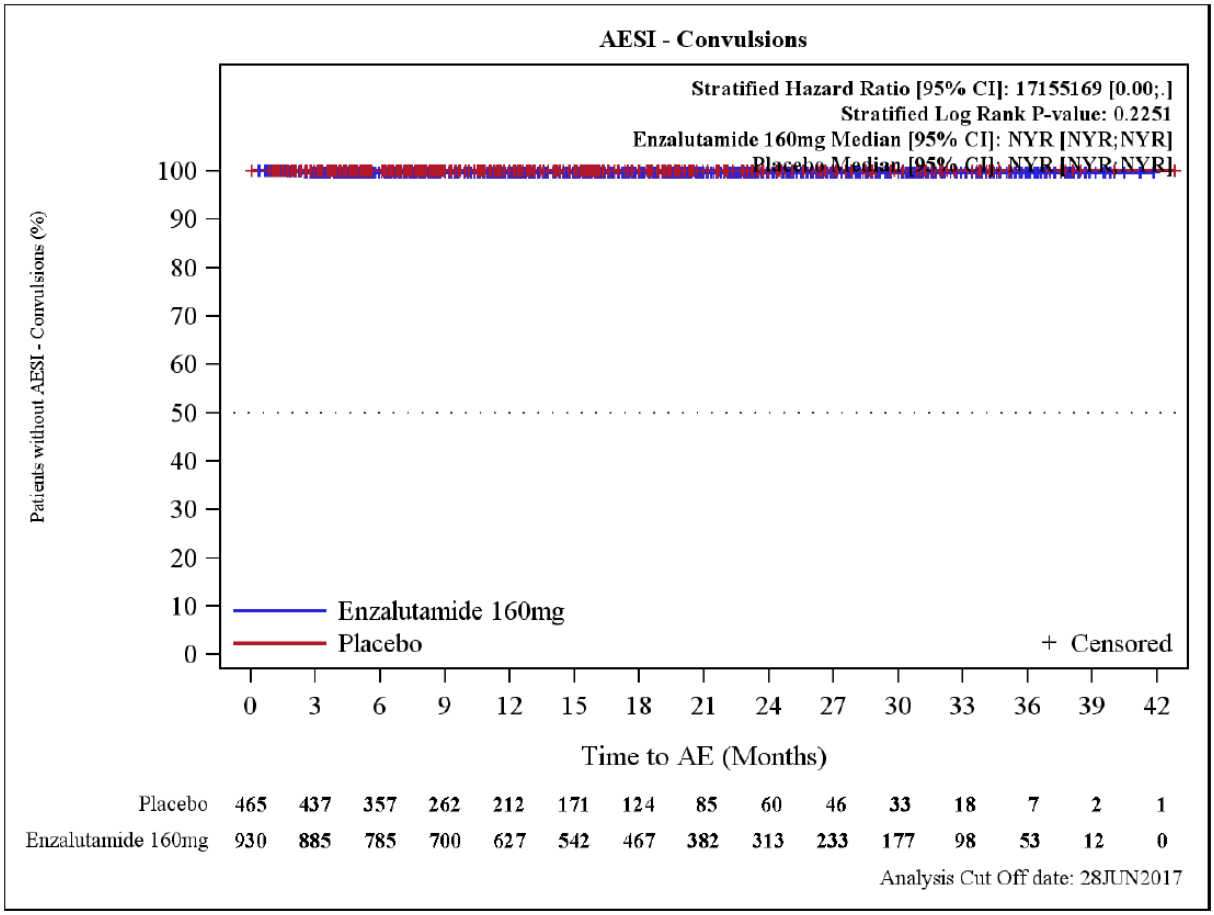

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen“

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie							
PROSPER	930	9 (1,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	1 (0,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,87 [0,49; 30,65] p = 0,1676

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Studienzeitraum wurde bei 1,0 % (9/930) der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und bei 0,2 % (1/465) der Patienten in der Vergleichsgruppe das Auftreten einer Neutropenie erfasst. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in keiner der Behandlungsgruppen erreicht. Es zeigte sich mit einer *Hazard Ratio* von 3,87 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (95 %-KI [0,49; 30,65], p = 0,1676).

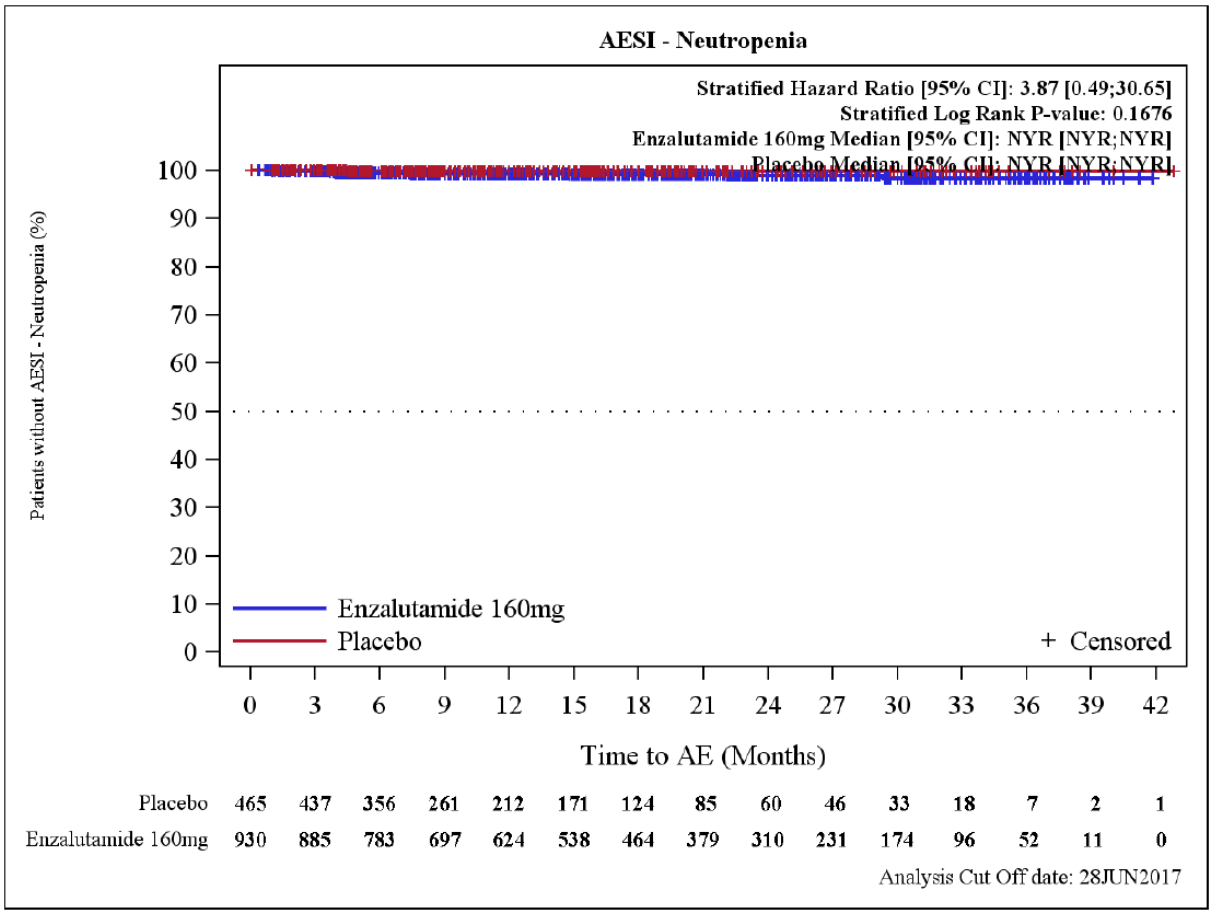

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie“

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen							
PROSPER	930	48 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	9 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,08 [1,02; 4,27] p = 0,0402

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Zum vorliegenden Datenschnitt zeigten 5,2 % (48/930) der Patienten unter Enzalutamid und 1,9 % (9/930) der Patienten in der Vergleichsgruppe eine kognitive Beeinträchtigung und Gedächtnisstörung. In beiden Behandlungsarmen wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (HR: 2,08 (95 %-KI [1,02; 4,27]), p = 0,0402).

Da alle aufgetretenen Ereignisse unter Enzalutamid (48/930) und in der Vergleichsgruppe (9/465) den *Preferred Terms* der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet werden können (siehe Tabelle 4-92) und diese ebenfalls in den unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse und *Preferred Term* (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3) erfasst wurden, werden diese Ereignisse lediglich in letzterer berücksichtigt, um eine Doppelzählung zu vermeiden.

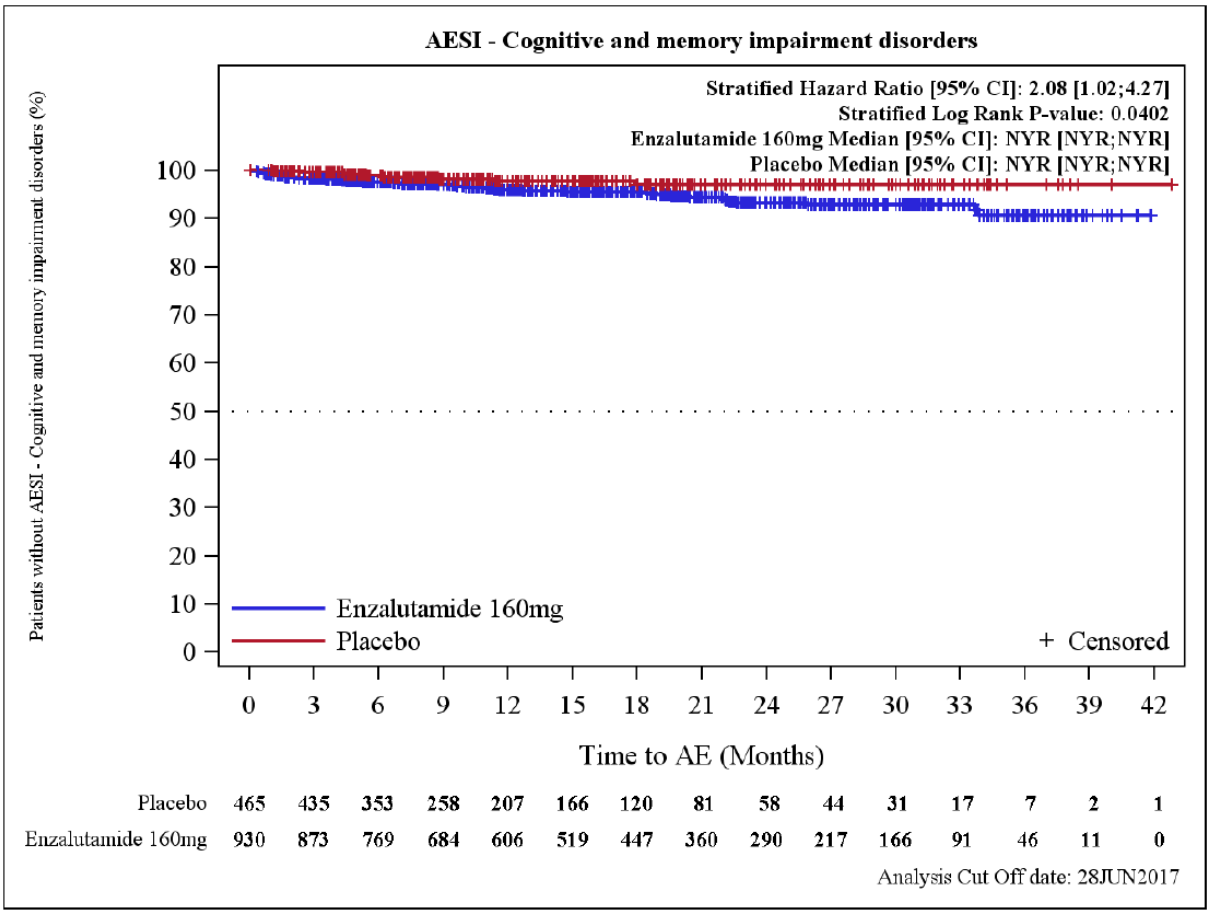

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen“

Tabelle 4-92: Einzeldarstellung der aufgetretenen *Preferred Terms* des unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen

	Enzalutamid (N = 930)	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
High level terms of „Mental impairment disorders“	48 (5,2 %)	9 (1,9 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	48 (5,2 %)	9 (1,9 %)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt (PT)	18 (1,9 %)	4 (0,9 %)
Aufmerksamkeitsstörungen (PT)	15 (1,6 %)	1 (0,2 %)
Kognitive Störung (PT)	7 (0,8 %)	1 (0,2 %)
Amnesie (PT)	6 (0,6 %)	1 (0,2 %)
Demenz vom Alzheimertyp (PT)	2 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Senile Demenz (PT)	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Demenz (PT)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
Geistige Beeinträchtigung (PT)	0 (0,0 %)	1 (0,2 %)
Vaskuläre Demenz (PT)	1 (0,1 %)	0 (0,0 %)
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*		

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie							
PROSPER	930	114 (12,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	25 (5,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [1,26; 3,01] p = 0,0023

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Hinsichtlich dem unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie wiesen circa doppelt so viele Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm (12,3 %) eine Hypertonie auf als in der Vergleichsgruppe (5,4 %). Mit einer *Hazard Ratio* von 1,95 ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid (95 %-KI [1,26; 3,01], p = 0,0023).

Da die Hypertonie als *Preferred Term* ebenfalls in den unerwünschten Ereignissen nach Systemorganklasse und *Preferred Term* (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3) erfasst wurde, wird die Hypertonie lediglich in letzterer berücksichtigt, um eine Doppelzählung zu vermeiden.

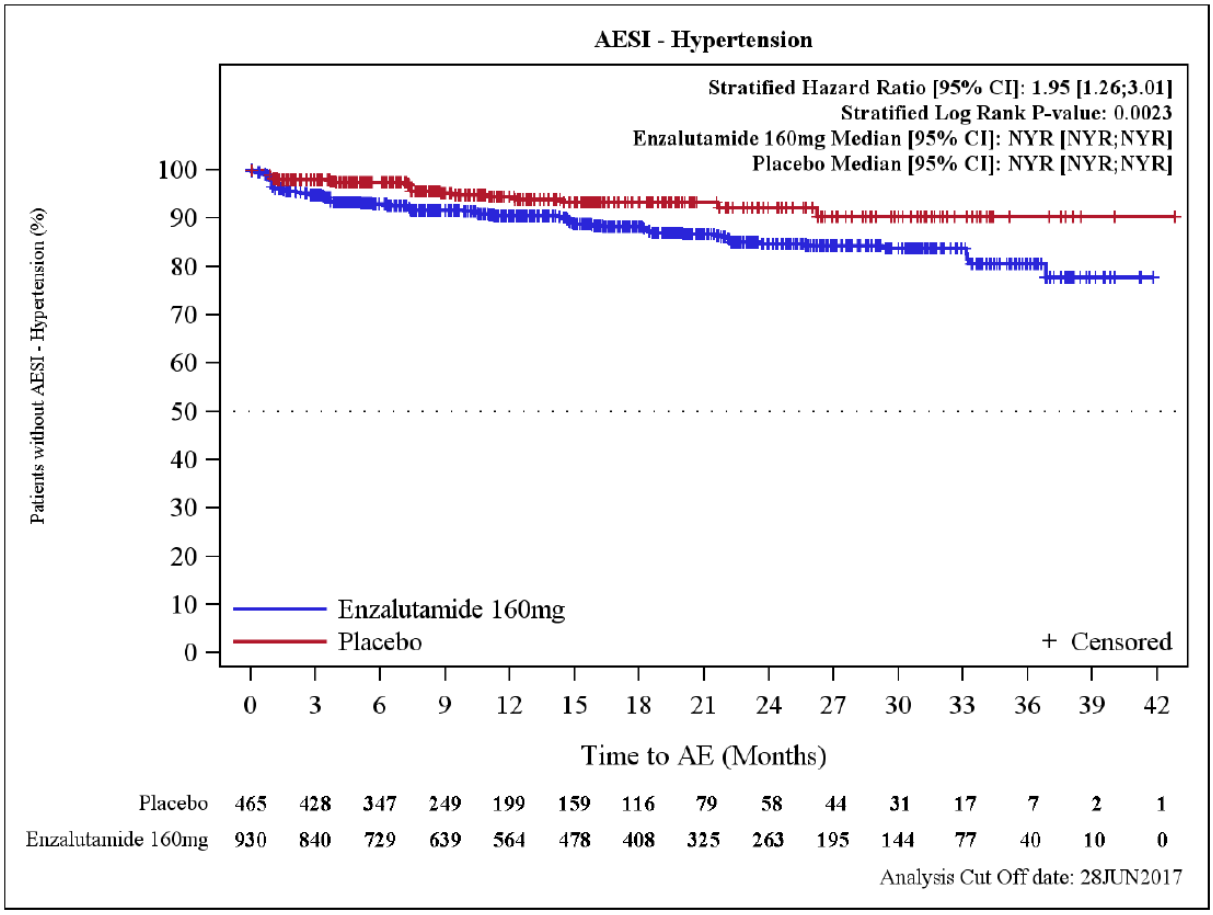

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie“

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung							
PROSPER	930	11 (1,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	9 (1,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,19; 1,14] p = 0,0884

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die Tabelle 4-94 zeigt, dass eine Leberfunktionsstörung als unerwünschtes Ereignis seltener unter einer Behandlung mit Enzalutamid auftrat, als unter der Vergleichstherapie. So betrug die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 1,2 % (11/930) und für den Vergleichsarm 1,9 % (9/465). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 0,47 (95 %-KI [0,19; 1,14], p = 0,0884) und war nicht signifikant.

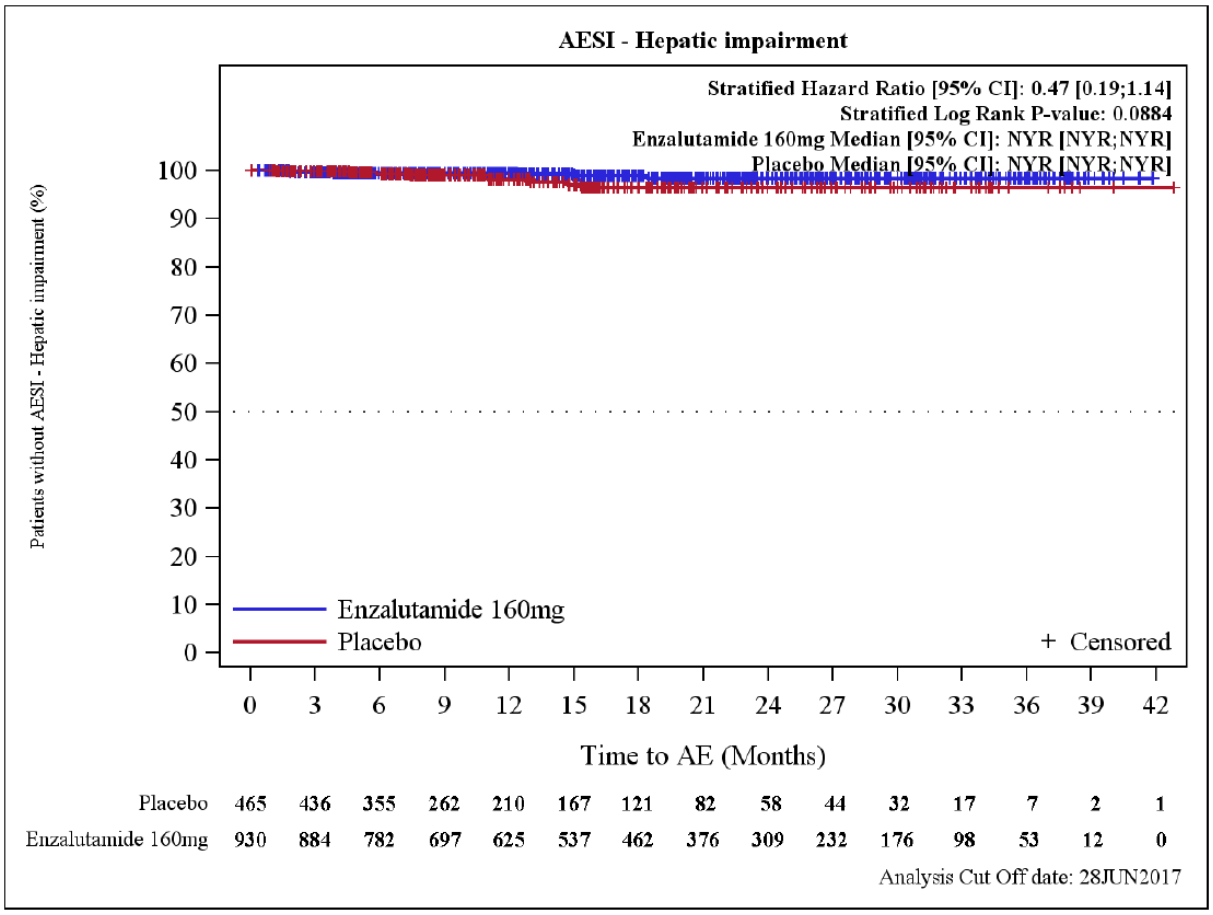

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung“

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse							
PROSPER	930	48 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	13 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,67; 2,32] p = 0,4828

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Zum Zeitpunkt der Analyse traten unter Enzalutamid (48/930; 5,2 %) mehr „ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“ auf als in der Vergleichsgruppe (13/465; 2,8 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe war statistisch nicht signifikant (HR: 1,25 (95 %-KI [0,67; 2,32]), p = 0,4828).

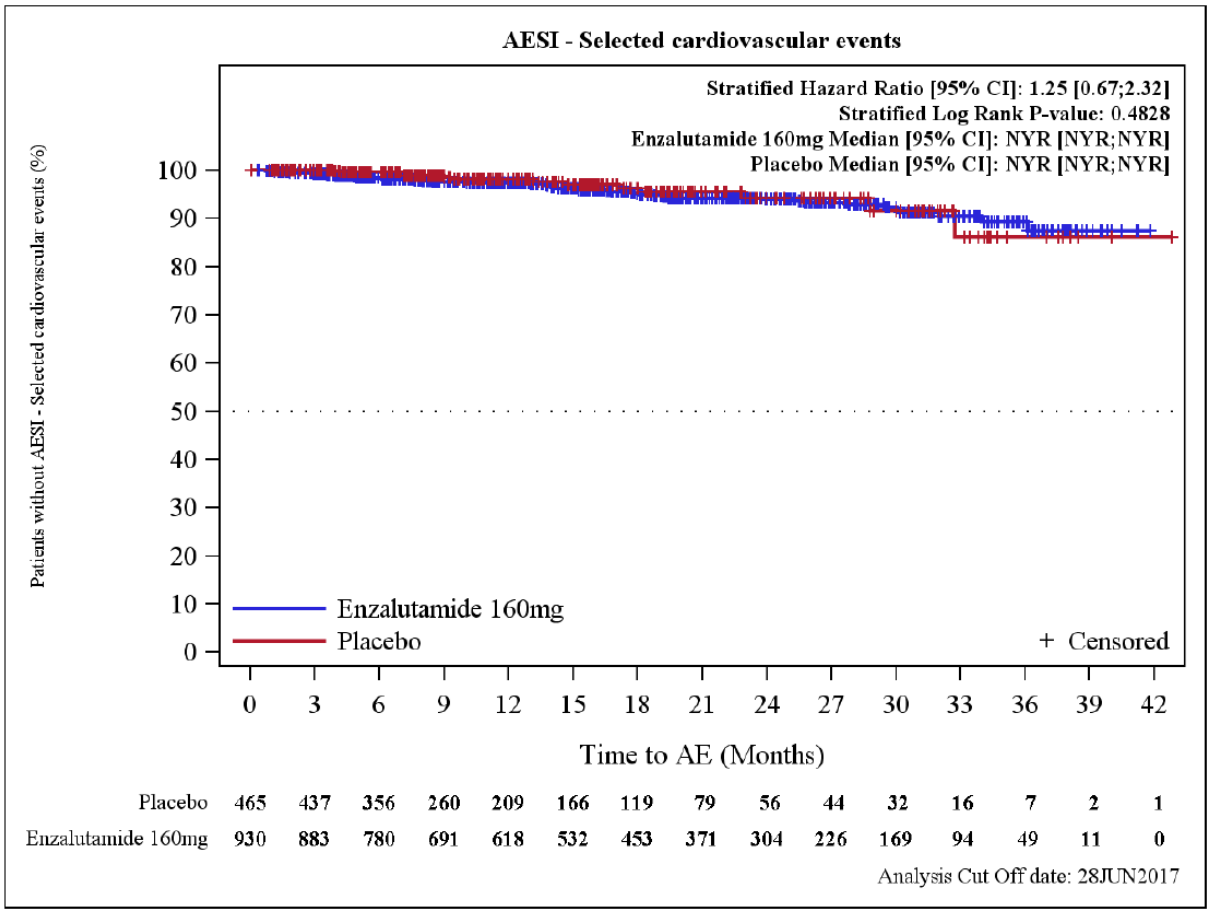

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse“

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)							
PROSPER	930	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,1704

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. b. nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Während hinsichtlich eines posterioren reversiblen Enzephalopathie Syndroms (PRES) insgesamt fünf Ereignisse in der Enzalutamid-Gruppe auftraten, konnte in der Vergleichsgruppe kein Ereignis erfasst werden. Auf Basis der geringen Ereignisrate ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: > 100 (95 %-KI [0,00; n. b.]), p = 0,1704).

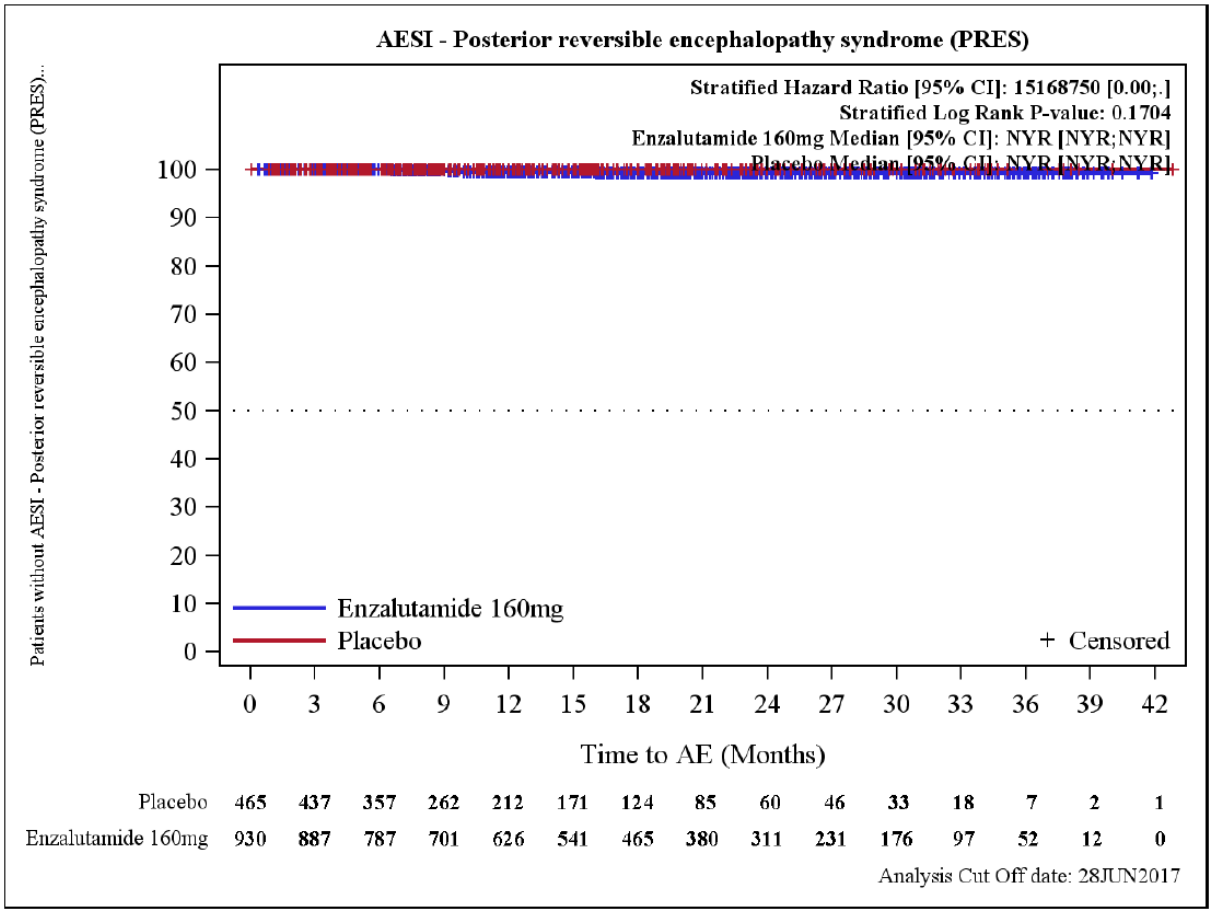

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-97: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Die individuellen unerwünschten Ereignisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurden nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) 16.1 kodiert und wie folgt selektiert: Eine Darstellung erfolgte für alle unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 5 %, alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SOC/PT) ≥ 0,5 %, unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3% (SOC/PT) mit einer Häufigkeit ≥ 1 % und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (SOC/PT) bei Vorliegen von mindestens zwei Ereignissen in einer der beiden Behandlungsgruppen. Für die unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten, wurde im Studienbericht keine Angabe einer Inzidenz gemacht. Eingeschlossen in die Analyse wurden diejenigen UE (PT/SOC), bei denen oben genannte Inzidenz-Schwellenwerte in mindestens einem der beiden Behandlungsarme überschritten wurde und die statistisch signifikante Unterschiede ergaben. Unerwünschte Ereignisse (≥ 5 %) • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) • Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) • Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) • Erkrankungen des Nervensystems (SOC) • Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) • Gefäßerkrankungen (SOC) • Fatigue (PT) • Harnwegsinfektionen (PT) • Sturz (PT) • Gewichtsabnahme (PT) • Appetitabnahme (PT) • Schwindelgefühl (PT) • Kopfschmerz (PT) • Hämaturie (PT) • Harnretention (PT) • Hitzewallung (PT) • Hypertonie (PT) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (≥ 0,5 %) • Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) • Harnwegsinfektionen (PT) • Rückenschmerzen (PT) • akutes Nierenversagen (PT) • Harnretention (PT)

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (1 %)

- Erkrankungen des Nervensystems (SOC)
- Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)
- Fatigue (PT)
- Hämaturie (PT)
- akutes Nierenversagen (PT)
- Harnretention (PT)
- Lungenembolie (PT)

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (in mindestens zwei Patienten in einer der beiden Behandlungsgruppen)

- Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)
- Fatigue (PT)

Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind (keine Inzidenz im Studienbericht angegeben)

- es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population.

Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class (SOC)*:

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)							
PROSPER (Gesamt)	930	440 (47,3)	22,1 [14,9; 27,8]	465	131 (28,2)	36,8 [26,9; n. e.]	1,76 [1,44; 2,14] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SOC: *System Organ Class*

Bezüglich der Systemorganklasse – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten unter Enzalutamid signifikant mehr Ereignisse auf als in der Vergleichsgruppe (47,3 % vs. 28,2 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis war 14,7 Monate kürzer als in der Vergleichsgruppe und die *Hazard Ratio* betrug 1,76 (95 %-KI [1,44; 2,14], p < 0,0001).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse und nicht für einen der untersuchten Schweregrade.

Betrachtet man sich den Anteil der zugehörigen *Preferred Terms* zu der Systemorganklasse – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind (siehe Tabelle 4-100) fällt auf, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen durch das PT „Fatigue“ getrieben wurde, welches einen Anteil von

68,9 % bzw. 48,9 % an der Gesamtzahl an Ereignissen ausmachte. Da das PT „Fatigue“ auch als einzelnes Ereignis einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufwies, wird nachfolgend lediglich der *Preferred Term* und nicht die Systemorganklasse berücksichtigt.

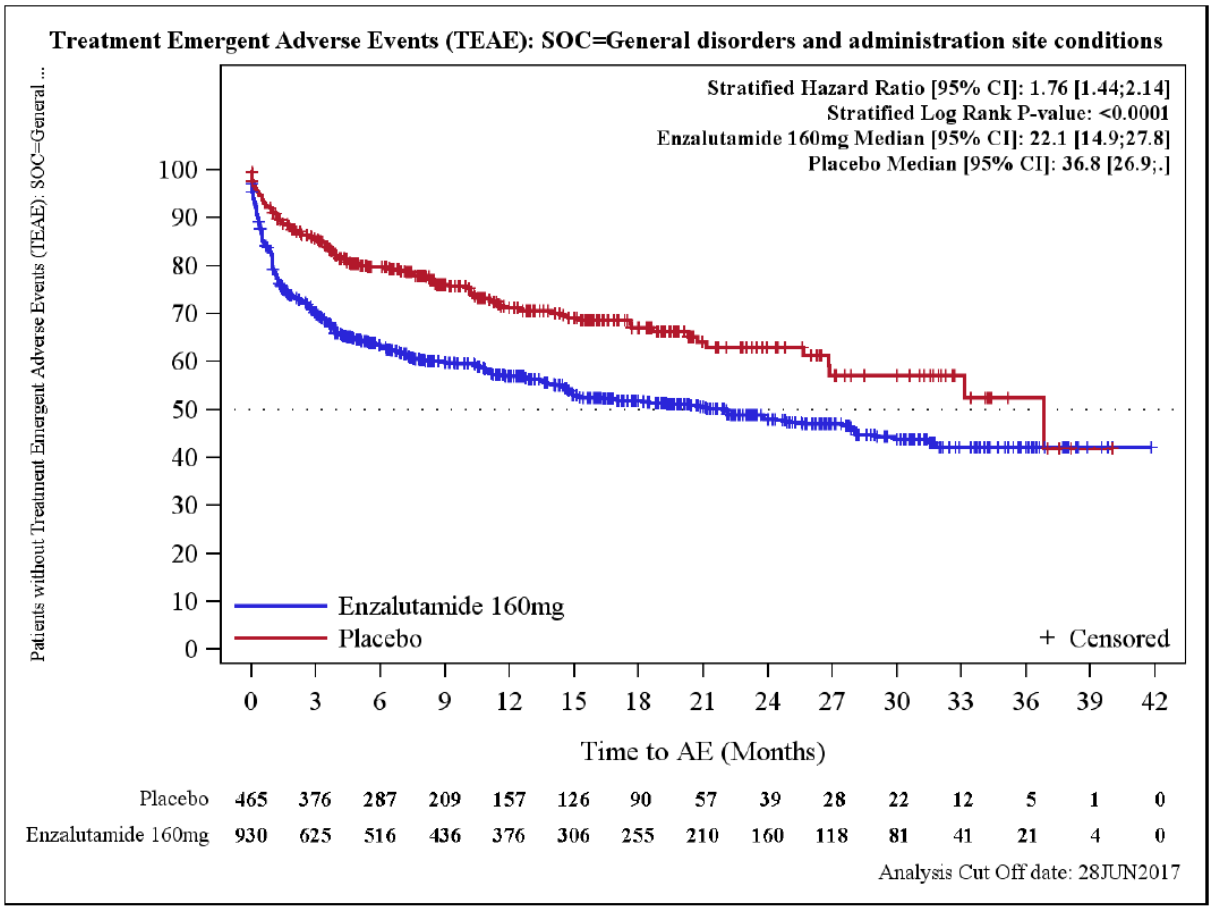

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)“

Tabelle 4-100: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind

	Enzalutamid (N = 930)	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	440 (47,3)	131 (28,2)
Fatigue (PT)	303 (32,6 %)	64 (13,8 %)
Asthenie (PT)	82 (8,8 %)	28 (6,0 %)
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*		

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)							
PROSPER (Gesamt)	930	196 (21,1)	n. e. [36,5; n. e.]	465	52 (11,2)	n. e. [36,8; n. e.]	1,44 [1,06; 1,96] p = 0,0202

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SOC: *System Organ Class*

Für die Systemorganklasse – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen konnten während der Studiendauer fast doppelt sowie Ereignisse unter Enzalutamid (21,1 %) wie in der Vergleichsgruppe (11,2 %) beobachtet werden. In beiden Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (HR: 1,44 (95 %-KI [1,06; 1,96]), p = 0,0202).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse und nicht für einen der untersuchten Schweregrade.

Betrachtet man sich den Anteil der zugehörigen *Preferred Terms* zu der Systemorganklasse – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind (siehe Tabelle 4-103), fällt auf, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen durch das PT „Sturz“ getrieben wurde, welches einen Anteil von 54,1 % bzw. 36,5 % an der Gesamtzahl an Ereignissen ausmachte. Da das PT „Sturz“ auch als einzelnes Ereignis einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufwies, wird nachfolgend lediglich das PT „Sturz“ und nicht die Systemorganklasse berücksichtigt.

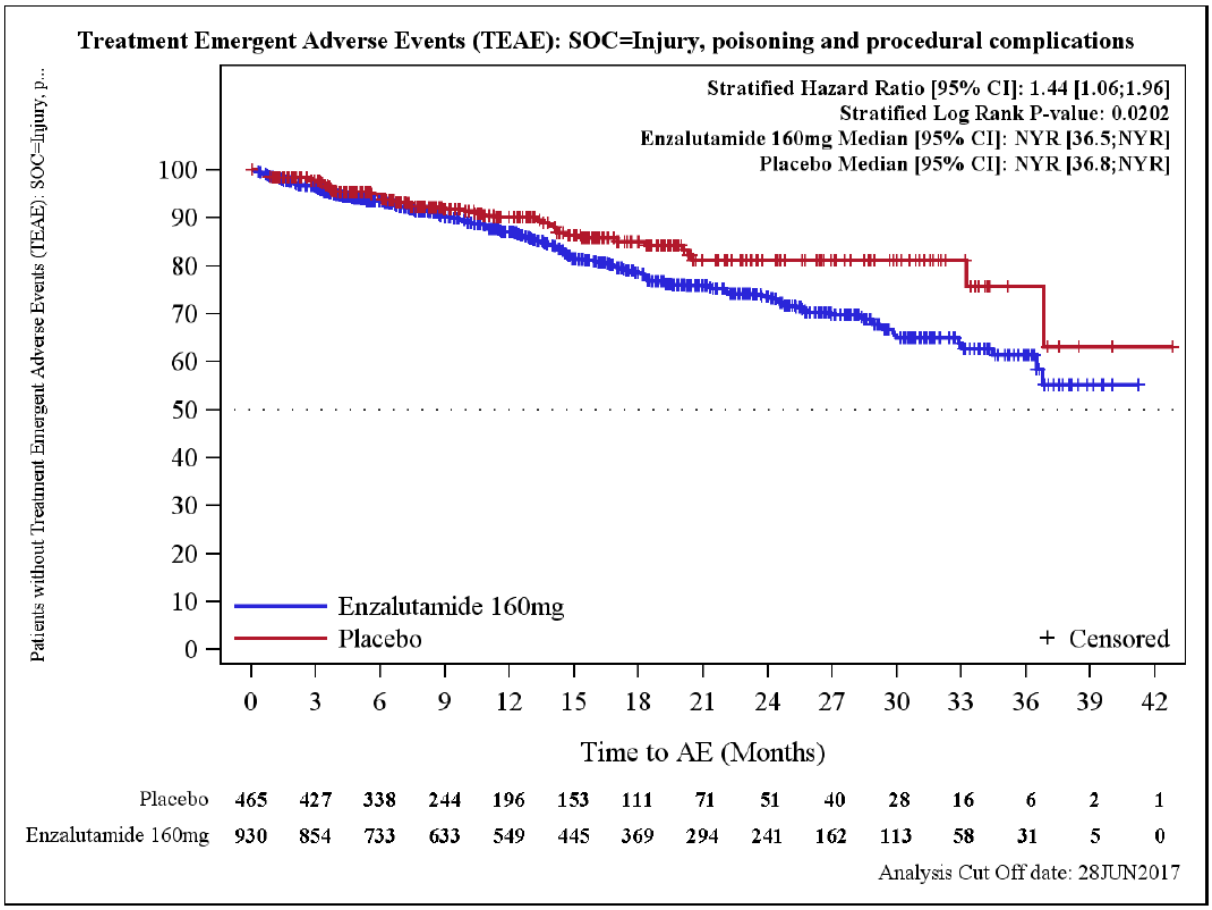

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)“

Tabelle 4-102: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind

	Enzalutamid (N = 930)	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	196 (21,1)	52 (11,2)
Sturz (PT)	106 (11,4 %)	19 (4,1 %)
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*		

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)							
PROSPER (Gesamt)	930	167 (18,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	46 (9,9)	n. e. [36,8; n. e.]	1,56 [1,12; 2,17] p = 0,0074

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SOC: *System Organ Class*

Hinsichtlich der Systemorganklasse – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen konnten während der Studiendauer fast doppelt so viele Ereignisse unter Enzalutamid (18,0 %) wie in der Vergleichsgruppe (9,9 %) beobachtet werden. In beiden Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (HR: 1,56 (95 %-KI [1,12; 2,17]), p = 0,0074).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse und nicht für einen der untersuchten Schweregrade.

Betrachtet man sich den Anteil der zugehörigen *Preferred Terms* zu der Systemorganklasse – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind (siehe Tabelle 4-103), fällt auf, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen durch das PT „Appetitabnahme“ getrieben wurde, welches einen Anteil von 53,3 % bzw. 39,1 % an der Gesamtzahl an Ereignissen ausmachte. Da das PT „Appetitabnahme“ auch als einzelnes Ereignis einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufwies, wird nachfolgend lediglich das PT „Appetitabnahme“ und nicht die Systemorganklasse berücksichtigt.

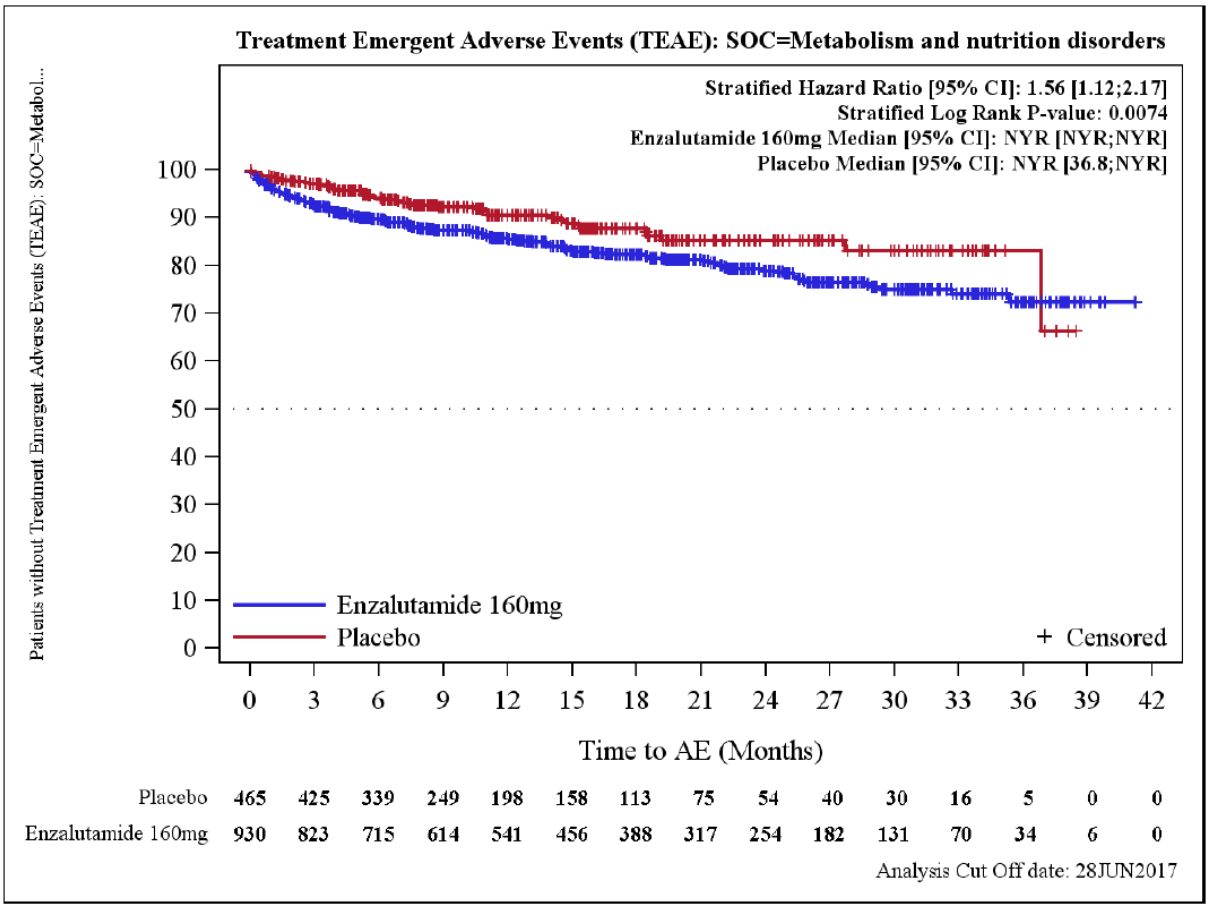

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)“

Tabelle 4-104: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind

	Enzalutamid (N = 930)	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC)	167 (18,0)	46 (9,9)
Appetitabnahme	89 (9,6 %)	18 (3,9 %)
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; SOC: *System Organ Class*		

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)							
PROSPER (Gesamt)	930	302 (32,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	69 (14,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,14 [1,64; 2,78] p < 0,0001
Anteil CTCAE≥3	930	37 (4,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	6 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,40 [1,01; 5,71] p = 0,0412

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SOC: *System Organ Class*

Insgesamt trat bei 32,5 % (302/930) der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und 14,8 % (69/465) der Patienten in der Vergleichsgruppe ein unerwünschtes Ereignis der Systemorganklasse – Erkrankungen des Nervensystems auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (HR: 2,14 (95 %-KI [1,64; 2,78]), p < 0,0001).

Ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte sich ebenso hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 für die Erkrankungen des Nervensystems (SOC). Die Hazard Ratio betrug 2,40 und der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (95 %-KI [1,01; 5,71], p = 0,0412).

Betrachtet man den Anteil der zugehörigen *Preferred Terms* zu der Systemorganklasse – Erkrankungen des Nervensystems, die bei mehr als 5 % der Patienten auftraten (siehe Tabelle 4-103), fällt auf, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen durch die PTs „Schwindelgefühl“ und „Kopfschmerz“ getrieben wurde, welche einen Anteil von 30,1 % bzw. 29,0 % (Schwindelgefühl) und 28,1 % bzw. 29,0 % (Kopfschmerz) an der Gesamtzahl an Ereignissen ausmachten. Da die PTs „Schwindelgefühl“ und „Kopfschmerz“ auch als einzelne Ereignisse einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufwiesen, werden nachfolgend lediglich die PTs und nicht die Systemorganklasse berücksichtigt. Hinsichtlich

der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 für die Erkrankungen des Nervensystems (SOC) zeigte sich, dass das PT „Ohnmacht“ ein Viertel aller Ereignisse ausmachte.

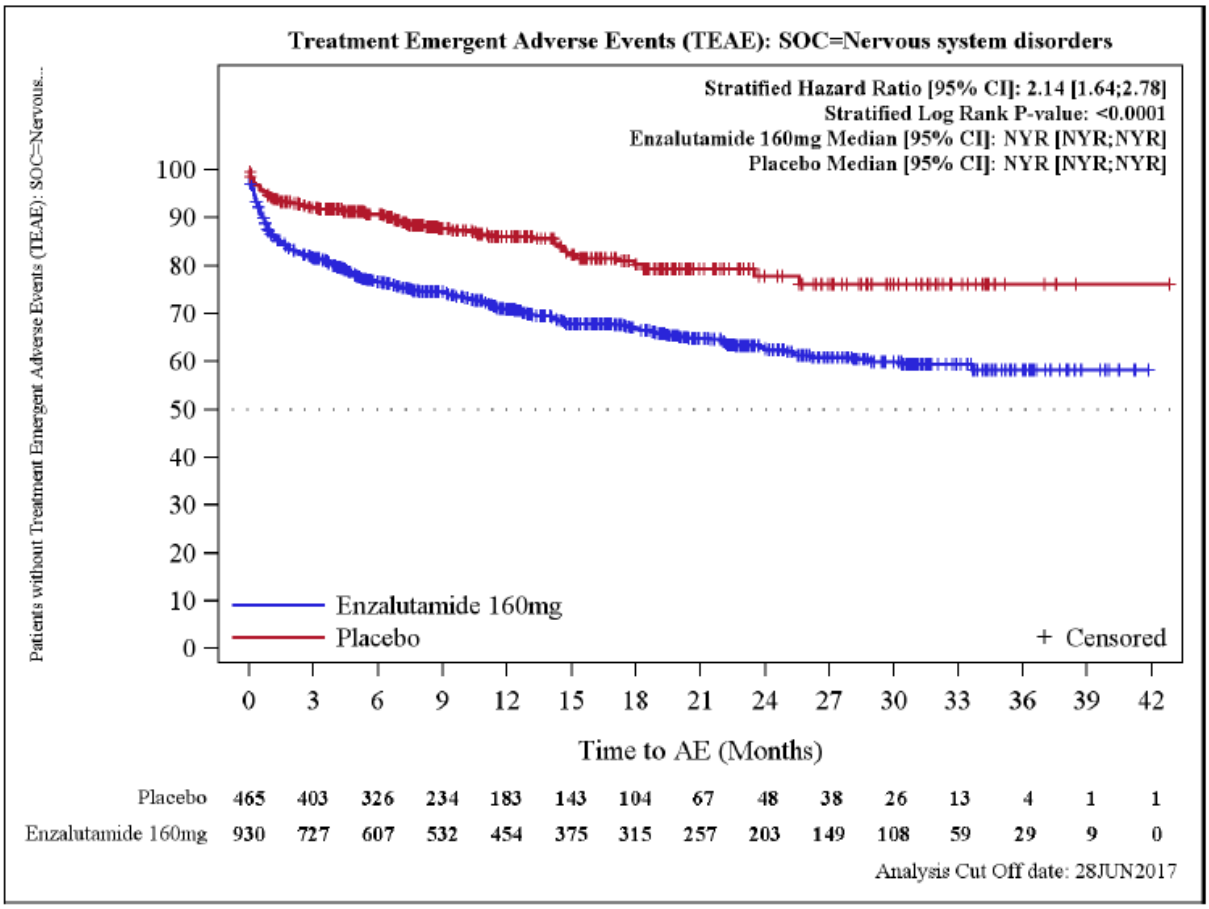

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“

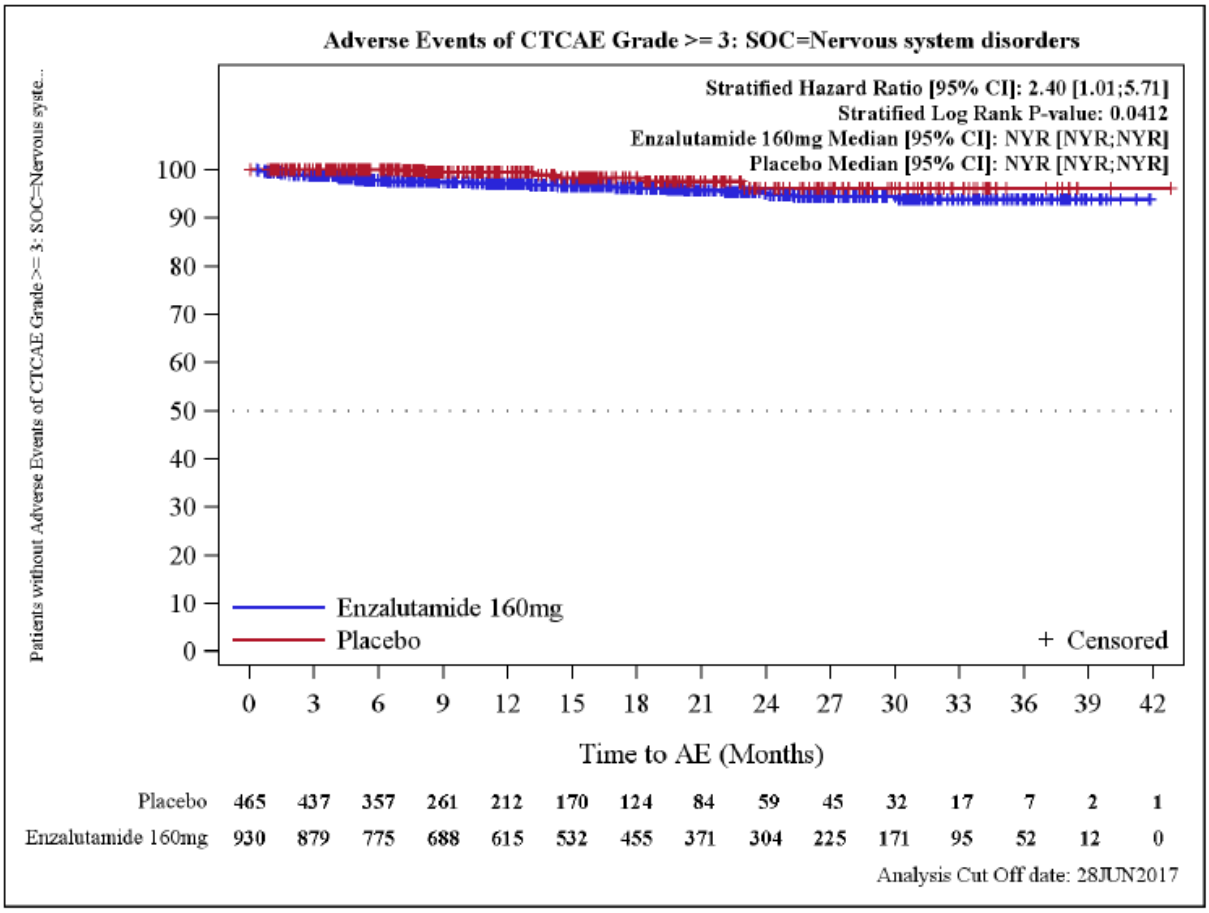

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC)“

Tabelle 4-106: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Erkrankungen des Nervensystems, die bei mehr als 5 % (Gesamt) bzw. bei mehr als 1 % (CTCAE Grad ≥ 3) der Patienten aufgetreten sind

	Enzalutamid (N = 930)	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Erkrankungen des Nervensystems (SOC – Gesamt)	302 (32,5)	69 (14,8)
Schwindelgefühl (PT)	91 (9,8 %)	20 (4,3 %)
Kopfschmerz (PT)	85 (9,1 %)	21 (4,5 %)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC – CTCAE Grad ≥ 3)	37 (4,0 %)	6 (1,3 %)
Ohnmacht (PT)	10 (1,1 %)	2 (0,4 %)
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*		

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)							
PROSPER (Gesamt)	930	191 (20,5)	n. e. [38,4; n. e.]	465	126 (27,1)	32,8 [29,4; n. e.]	0,55 [0,44; 0,69] p < 0,0001
Anteil SUE	930	45 (4,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	40 (8,6)	n. e. [36,8; n. e.]	0,39 [0,25; 0,60] p < 0,0001
Anteil CTCAE≥3	930	46 (4,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	36 (7,7)	n. e. [36,8; n. e.]	0,44 [0,28; 0,69] p = 0,0002
Anteil Abbrüche	930	3 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	7 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,15 [0,04; 0,61] p = 0,0022

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bezüglich der Systemorganklasse – Erkrankungen der Niere und Harnwege zeigte sich – mit Ausnahme der Todesfälle aufgrund eines unerwünschten Ereignisses – in allen Kategorien der unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe. Wie der Tabelle 4-108 entnommen werden kann, handelt es sich dabei insbesondere um die Einzelereignisse „Harnretention, Hämaturie und akutes Nierenversagen“, welche prostatakarzinom-spezifisch sind. Das geringere Auftreten dieser Ereignisse unter Enzalutamid geht mit einer besseren Tumorkontrolle gegenüber der Vergleichsgruppe einher, welche den therapierelevanten Nutzen darstellt.

Auf Ebene der aggregierten unerwünschten Ereignisse trat eine Erkrankung der Niere und Harnwege bei 20,5 % der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und 27,1 % der Patienten in der Vergleichsgruppe auf. Während die mediane Zeit bis zum Ereignis in der Enzalutamid-Gruppe noch nicht erreicht wurde, betrug diese in der Vergleichsgruppe im

Median 32,8 Monate (95 %-KI [29,4; n. e.]). Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 0,55 (95 %-KI [0,44; 0,69], p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid.

Der Anteil an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug 4,8 % (Enzalutamid) bzw. 8,6 % (Vergleichsgruppe). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,39 (95 %-KI [0,25; 0,60]), p < 0,0001).

Auch in der Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen nach CTCAE Grad ≥ 3 zeigte sich, dass ein geringerer Anteil an Patienten unter Enzalutamid (4,9 %) als in der Vergleichsgruppe (7,7 %) eine Erkrankung der Niere und der Harnwege aufwiesen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant (HR: 0,44 (95 %-KI [0,28; 0,69]), p = 0,0002).

Zudem haben weniger Patienten unter Enzalutamid (0,3 %) als in der Vergleichsgruppe (1,5 %) die Behandlung aufgrund einer Erkrankung der Niere und Harnwege abgebrochen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht. Insgesamt senkte eine Behandlung mit Enzalutamid die Wahrscheinlichkeit um 85 % im Untersuchungszeitraum, die Behandlung aufgrund einer Erkrankung der Niere und der Harnwege abzubrechen (HR: 0,15 (95 %-KI [0,04; 0,61]), p = 0,0022).

Betrachtet man den Anteil der zugehörigen *Preferred Terms* zu der Systemorganklasse – Erkrankung der Niere und Harnwege (siehe Tabelle 4-108), fällt auf, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen durch die PTs „Hämaturie“, „akutes Nierenversagen“ und „Harnretention“ getrieben wurde. Da diese PTs auch als einzelne Ereignisse einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufwiesen, werden nachfolgend lediglich die PTs und nicht die Systemorganklasse berücksichtigt.

Hinsichtlich der Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte sich eine obstruktive Uropathie mit einer Häufigkeit von 0,4 % in der Vergleichsgruppe und 0,0 % in der Enzalutamid-Gruppe als das Ereignis mit dem höchsten Anteil an Abbrüchen.

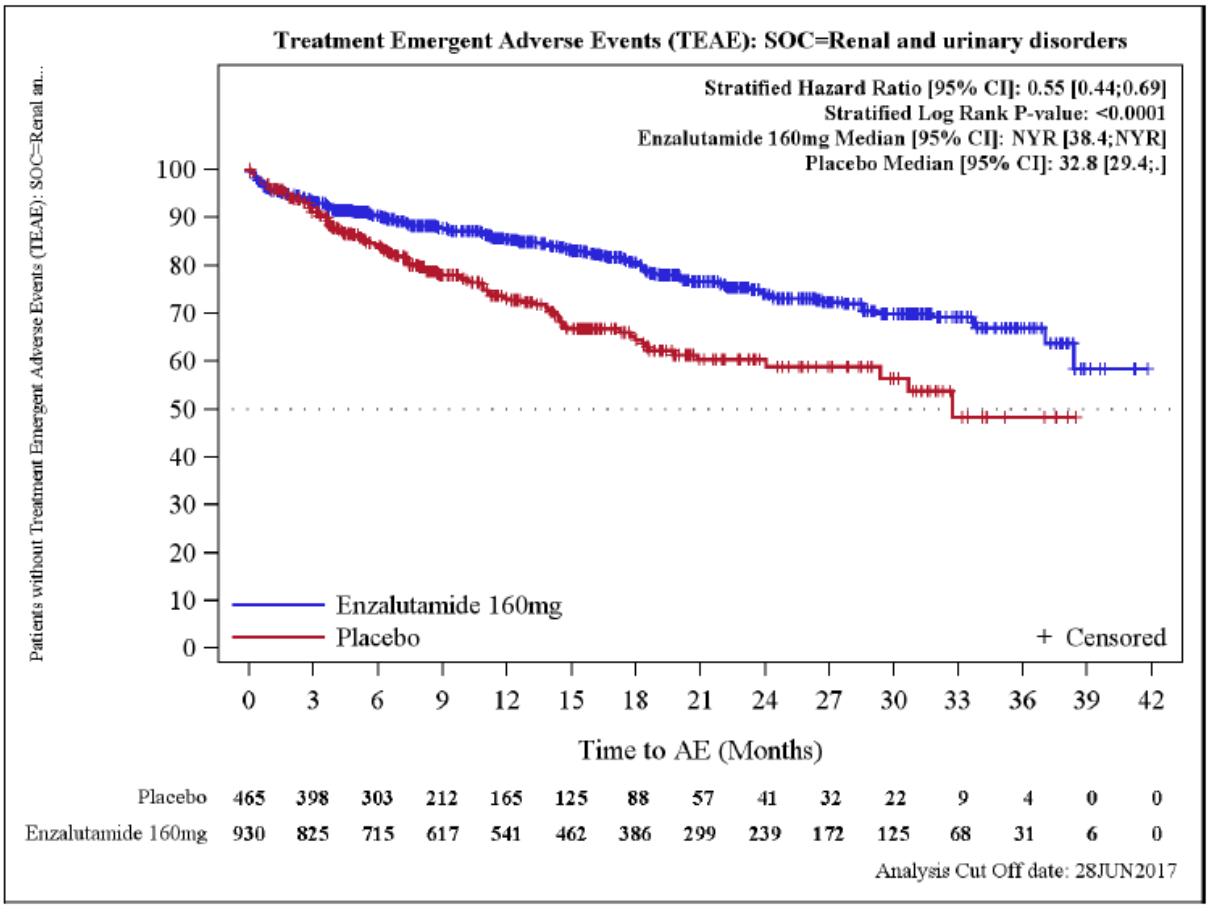

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“

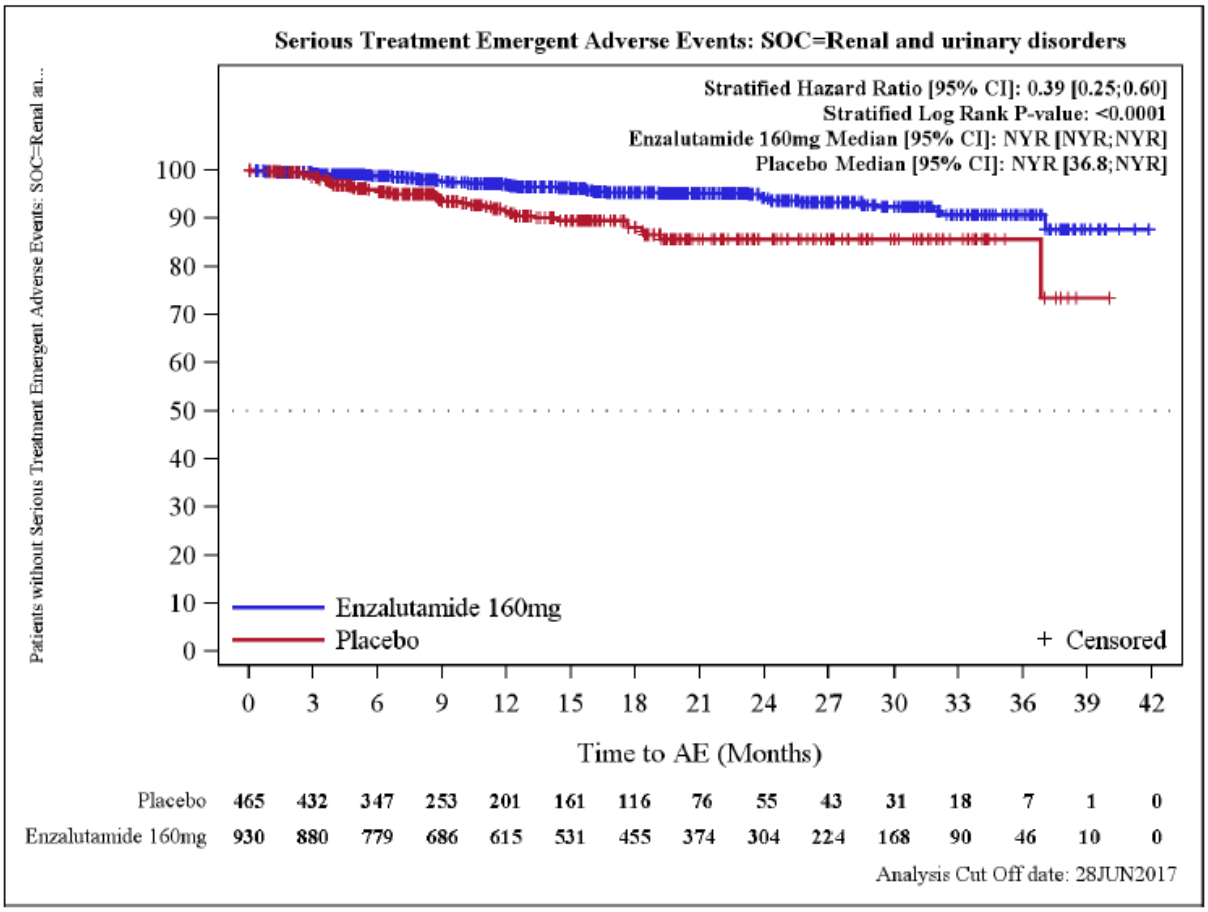

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“

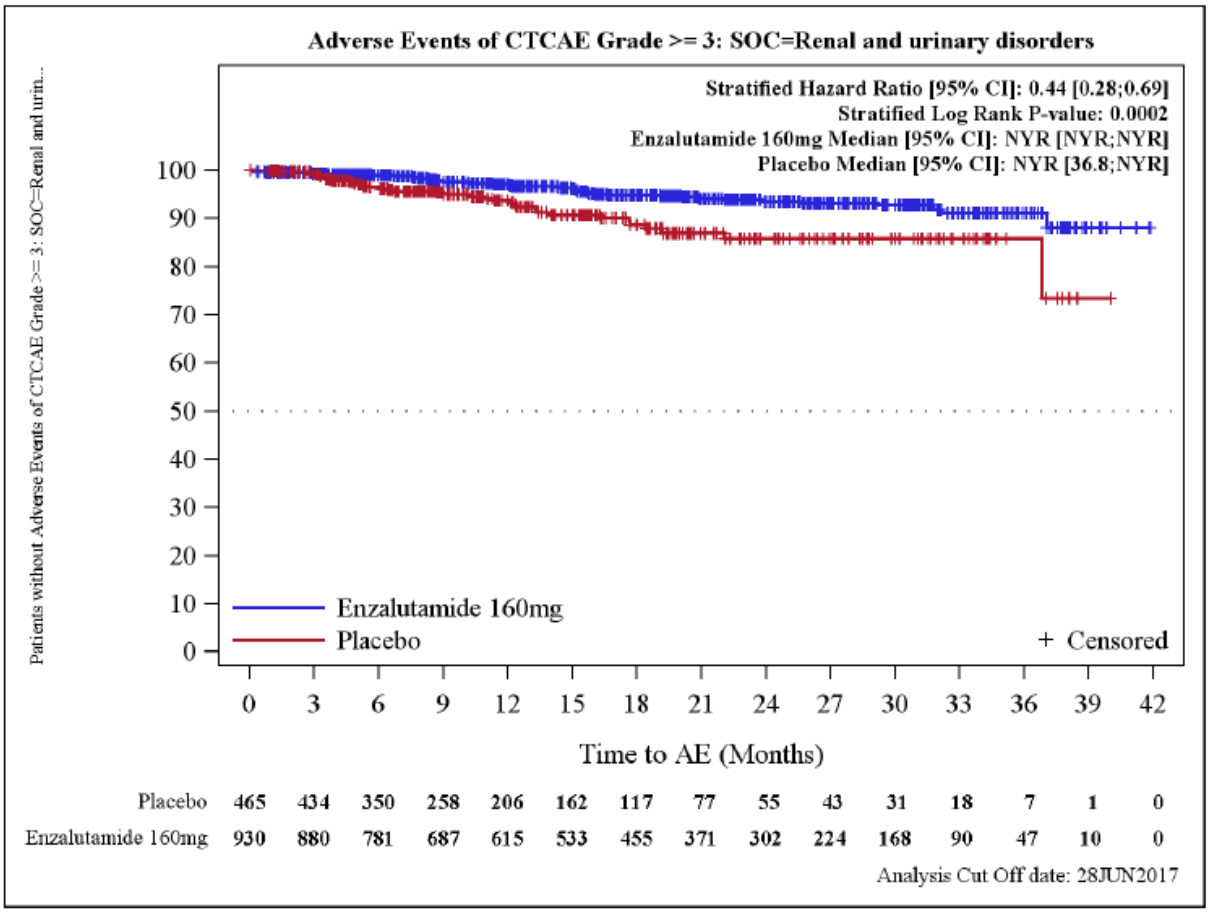

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“

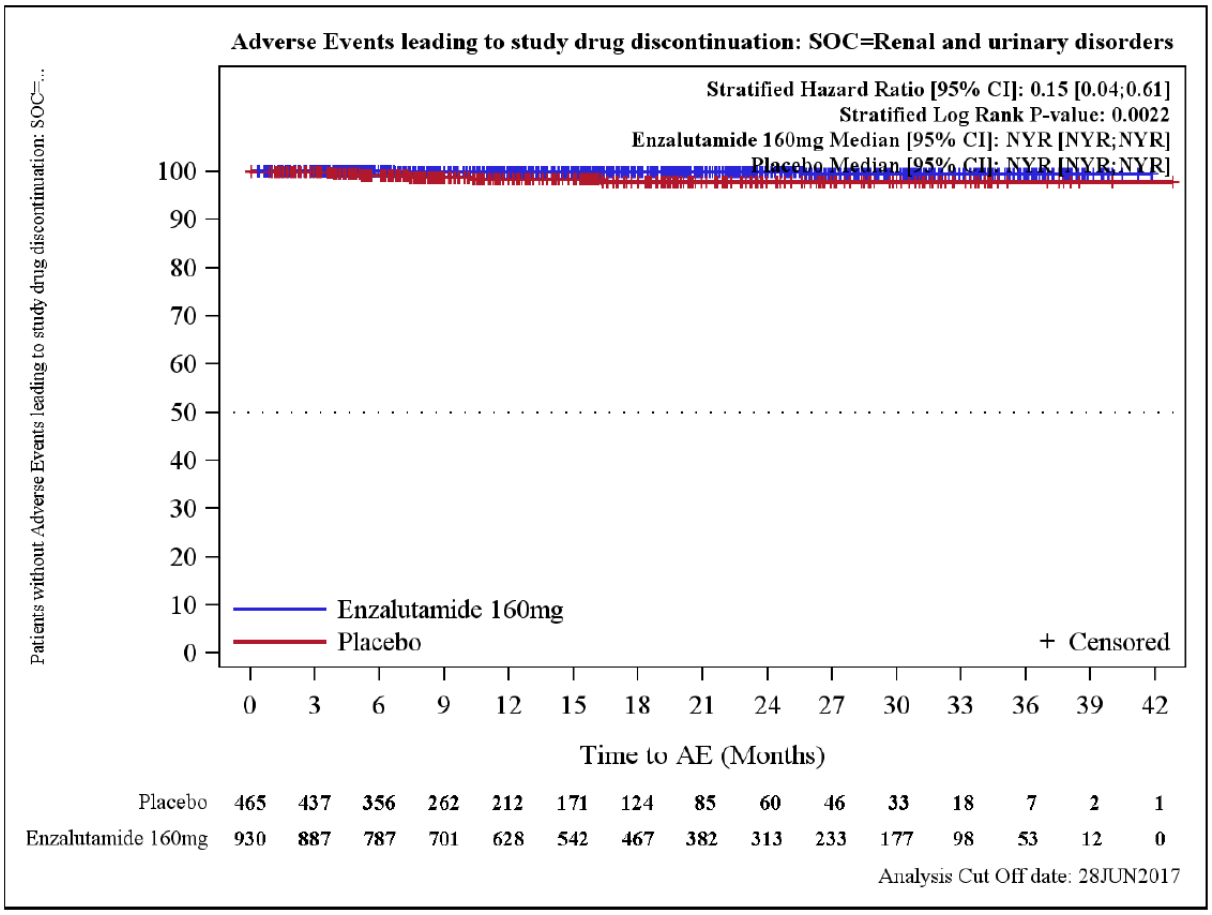

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“

Tabelle 4-108: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Erkrankung der Niere und Harnwege, die bei mehr als 5 % (Gesamt), bei mehr als 1 % (CTCAE Grad ≥ 3), bei mehr als 0,5 % (SUE) der Patienten aufgetreten sind

	Enzalutamid (N = 930)	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC – Gesamt)	191 (20,5)	126 (27,1)
Hämaturie (PT)	62 (6,7 %)	36 (7,7 %)
Harnretention (PT)	20 (2,2 %)	28 (6,0 %)
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC – CTCAE Grad ≥ 3)	46 (4,9)	36 (7,7)
Hämaturie (PT)	16 (1,7 %)	13 (2,8 %)
akutes Nierenversagen (PT)	4 (0,4 %)	7 (1,5 %)
Harnretention (PT)	4 (0,4 %)	5 (1,1 %)
Erkrankung der Niere und Harnwege (SOC – SUE)	45 (4,8)	40 (8,6)
Hämaturie (PT)	20 (2,2 %)	11 (2,4 %)
Harnretention (PT)	7 (0,8 %)	8 (1,7 %)
akutes Nierenversagen (PT)	4 (0,4 %)	7 (1,5 %)

CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankung (SOC)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gefäßerkrankung (SOC)							
PROSPER (Gesamt)	930	244 (26,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	71 (15,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,22; 2,07] p = 0,0006

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SOC: *System Organ Class*

Bezüglich der Systemorganklasse – Gefäßerkrankung traten unter Enzalutamid signifikant mehr Ereignisse auf als in der Vergleichsgruppe (26,2 % vs. 15,3 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 1,59 (95 %-KI [1,22; 2,07], p = 0,0006).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse und nicht für einen der untersuchten Schweregrade.

Betrachtet man den Anteil der zugehörigen *Preferred Terms* zu der Systemorganklasse – Gefäßerkrankung, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind (siehe Tabelle 4-110), fällt auf, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen durch die PTs „Hitzewallung“ und „Hypertonie“ getrieben wurden, welche einen Anteil von 49,6 % bzw. 50,7 % (Hitzewallung) und 45,5 % bzw. 33,8 % (Hypertonie) an der Gesamtzahl an Ereignissen ausmachten. Da die PTs „Hitzewallung“ und „Hypertonie“ auch als einzelnes Ereignis einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen aufwiesen, werden nachfolgend lediglich die PTs und nicht die Systemorganklasse berücksichtigt.

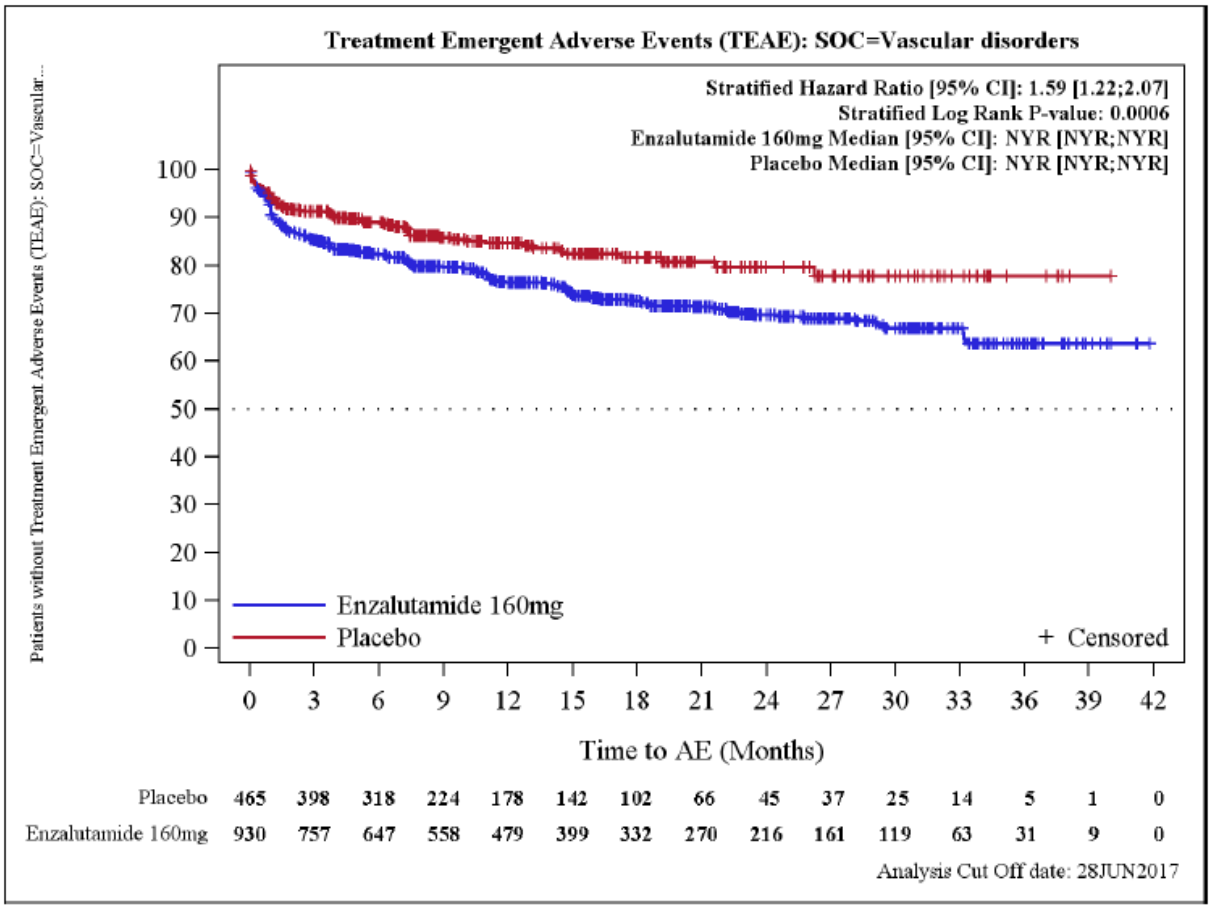

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankung (SOC)“

Tabelle 4-110: *Preferred Terms* zur Systemorganklasse – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, die bei mehr als 5 % der Patienten aufgetreten sind

	Enzalutamid (N = 930)	**Vergleichsgruppe (N = 465)**
Gefäßerkrankung (SOC)	244 (26,2)	71 (15,3)
Hitzewallung (PT)	121 (13,0 %)	36 (7,7 %)
Hypertonie (PT)	111 (11,9 %)	24 (5,2 %)
N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*		

Unerwünschte Ereignisse nach *Preferred Term* (PT):

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Fatigue (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	303 (32,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	64 (13,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,45 [1,87; 3,21] p < 0,0001
Anteil CTCAE≥3	930	27 (2,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,75 [1,13; 12,42] p = 0,0203
Anteil Abbrüche	930	20 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	0 (0,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.] p = 0,0031

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

Das unerwünschte Ereignis einer Fatigue ist gemäß Fachinformation eine sehr häufige Nebenwirkung von Enzalutamid. Dies spiegelte sich auch während der Studien wider, in der unter Enzalutamid mehr Ereignisse einer Fatigue aufgetreten sind (32,6 %) als in der Vergleichsgruppe (13,8 %). Die mediane Zeit bis zu einer Fatigue wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes in keiner der beiden Behandlungsarme erreicht. Das Ergebnis war mit einer *Hazard Ratio* von 2,45 statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (95 %-KI [1,87; 3,21], p < 0,0001).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich ebenso auf Ebene der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 3,75 (95 %-KI [1,13; 12,42]), p = 0,0203) sowie für die Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (HR: > 100 (95 %-KI [0,00; n. b.]), p = 0,0031).

Der Anteil an Patienten, bei denen während der Studie eine Fatigue auftrat, war vergleichbar in den Enzalutamid-Gruppen der Studie PROSPER (32,6 %), der Phase-III-Studien (PROSPER, MDV3100-03, CRPC2 und 9785-CL-0232) von Enzalutamid (32,7 %) sowie in der gesamten Enzalutamid-Gruppe (Phase-III-Studien einschließlich zwei weiterer Phase-II-Studien [9785-CL-0222 und MDV3100-09]) (32,7 %). Sowohl in der Studie PROSPER als auch in den Phase-III-Studien war die Inzidenz einer Fatigue in den Enzalutamid-Gruppen höher als im Vergleich zur jeweiligen Placebo-Gruppe (32,6 % vs. 13,8 % und 32,7 % vs. 21,7 %). Während nach Adjustierung für die Behandlungsdauer die Ereignisrate nach 100-Patientenjahren für eine Fatigue in der Enzalutamid-Gruppe der Studie PROSPER höher war als in der Placebo-Gruppe (22,9 vs. 13,1), war diese anhand der Phase-III-Studien niedriger im Vergleich zur Placebo-Gruppe (29,5 vs. 33,0). Insgesamt zeigt sich, dass die Inzidenz einer Fatigue in der Studie PROSPER vergleichbar mit der beobachteten Inzidenz in Enzalutamid-behandelten Patienten vorheriger Studien ist. [Astellas 2017]

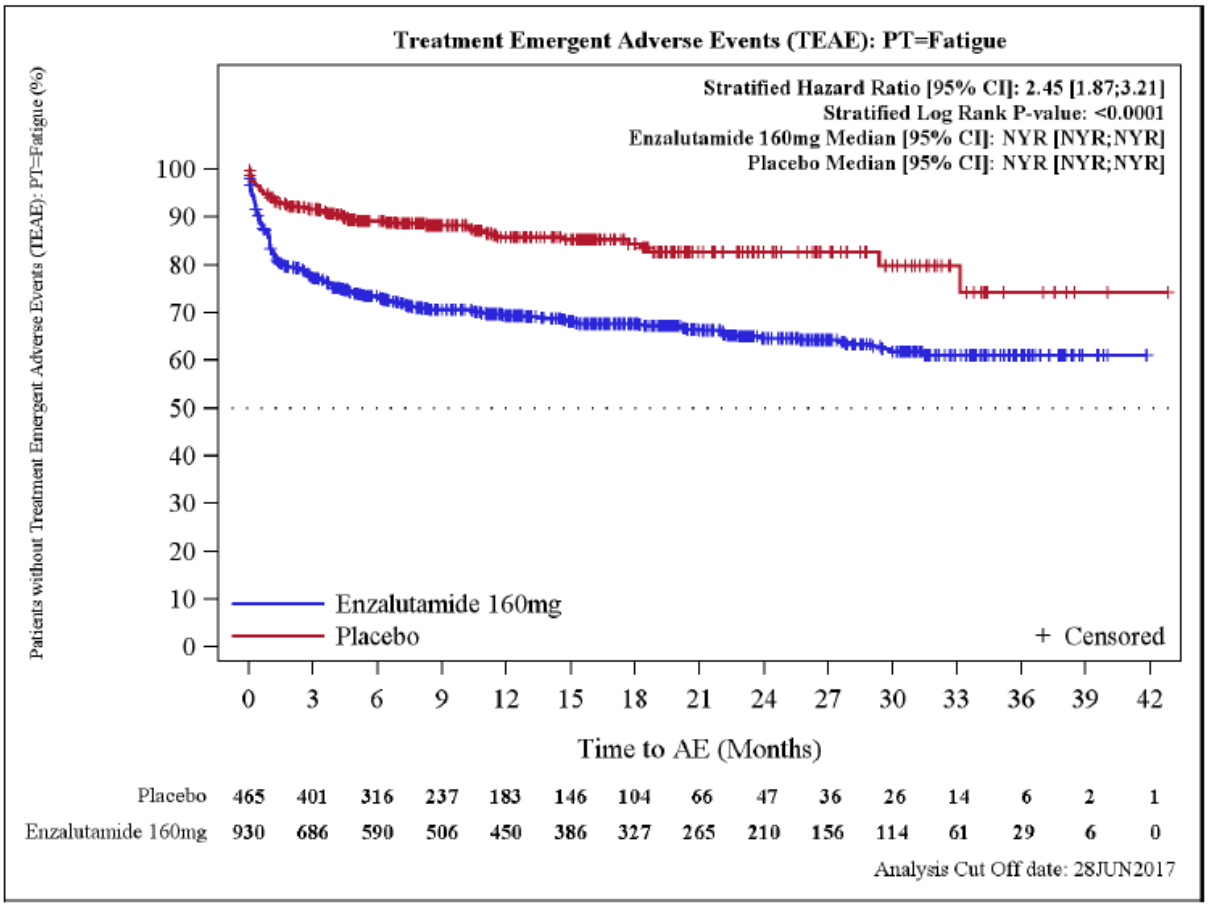

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT)“

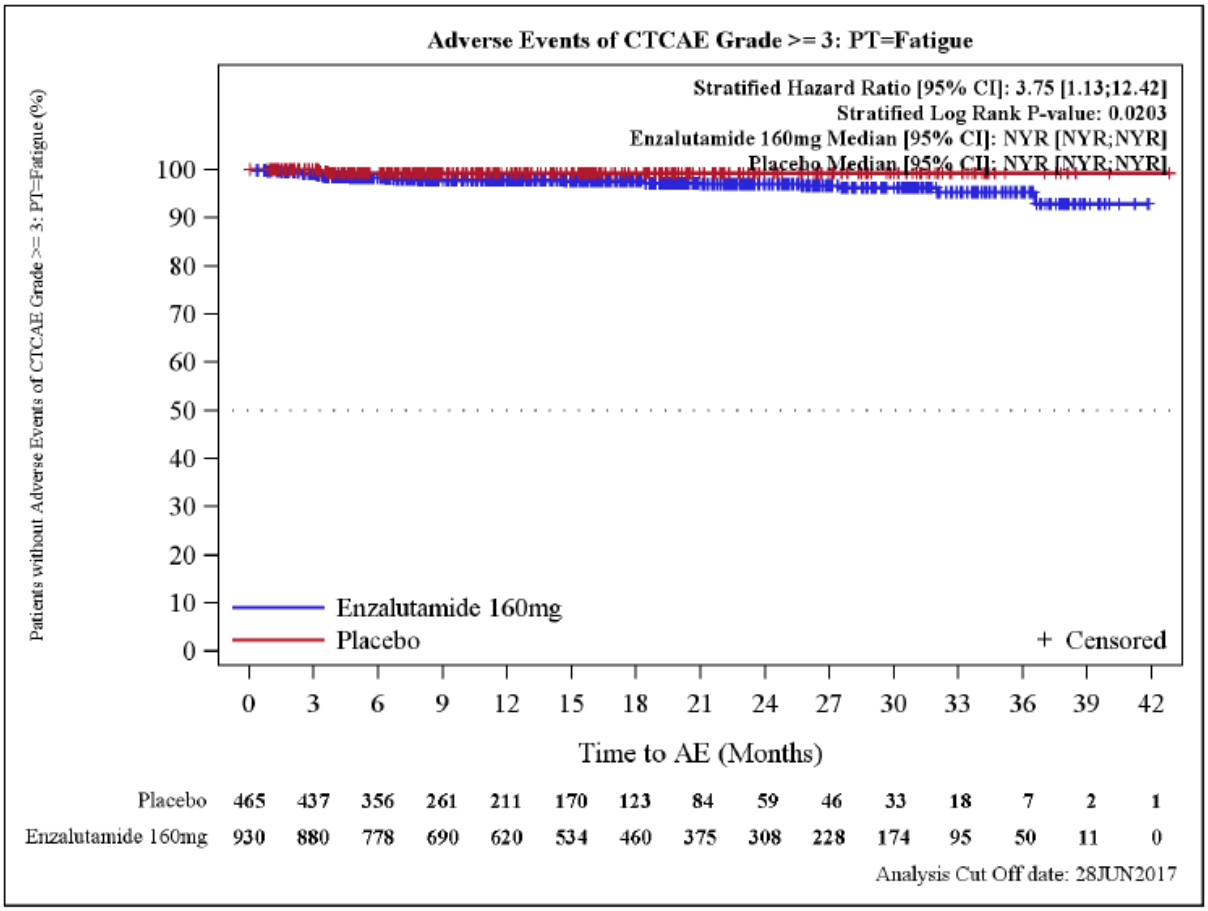

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT)“

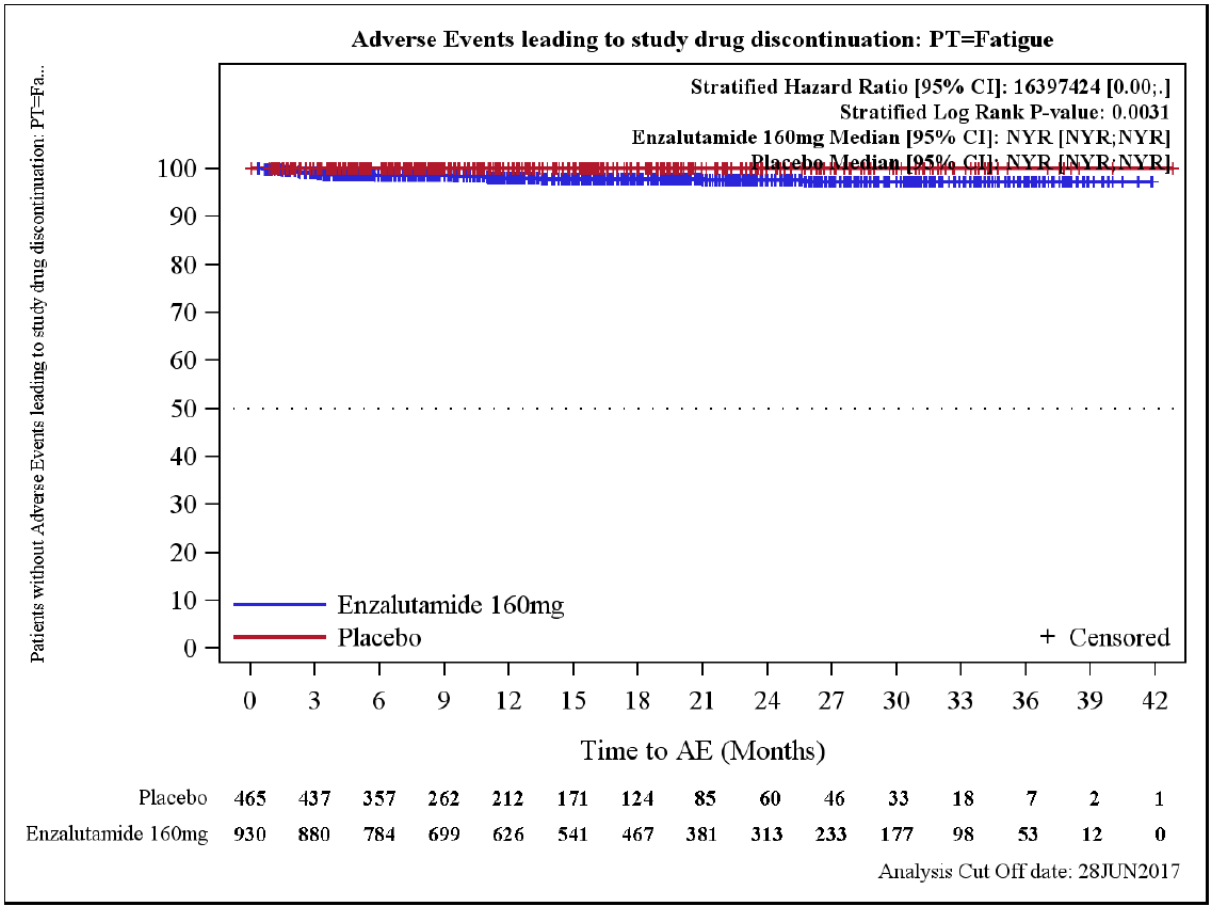

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT)“

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Harnwegsinfektionen (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	38 (4,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	30 (6,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,28; 0,74] p = 0,0012
Anteil SUE	930	5 (0,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	6 (1,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,29 [0,09; 0,98] p = 0,0341

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term;* SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich einer Harnwegsinfektion konnte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid auf Basis der gesamten unerwünschten Ereignisse sowie für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Eine Behandlung mit Enzalutamid senkte die Wahrscheinlichkeit im Untersuchungszeitraum um 54 % eine Harnwegsinfektion (HR: 0,46 (95 %-KI [0,28; 0,74]), p = 0,0012) bzw. um 71 % eine schwerwiegende Harnwegsinfektion (HR: 0,29 (95 %–KI [0,09; 0,98]), p = 0,0341) zu erleiden.

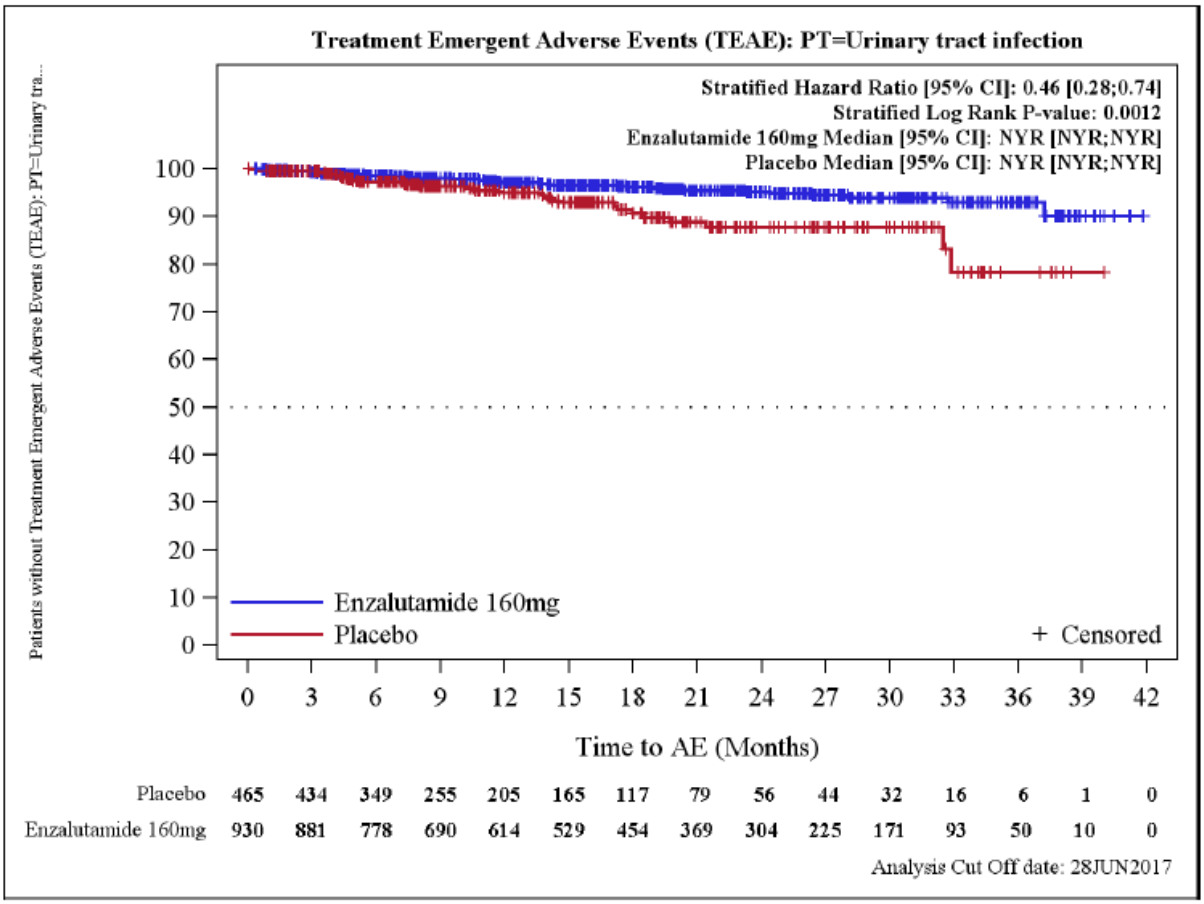

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“

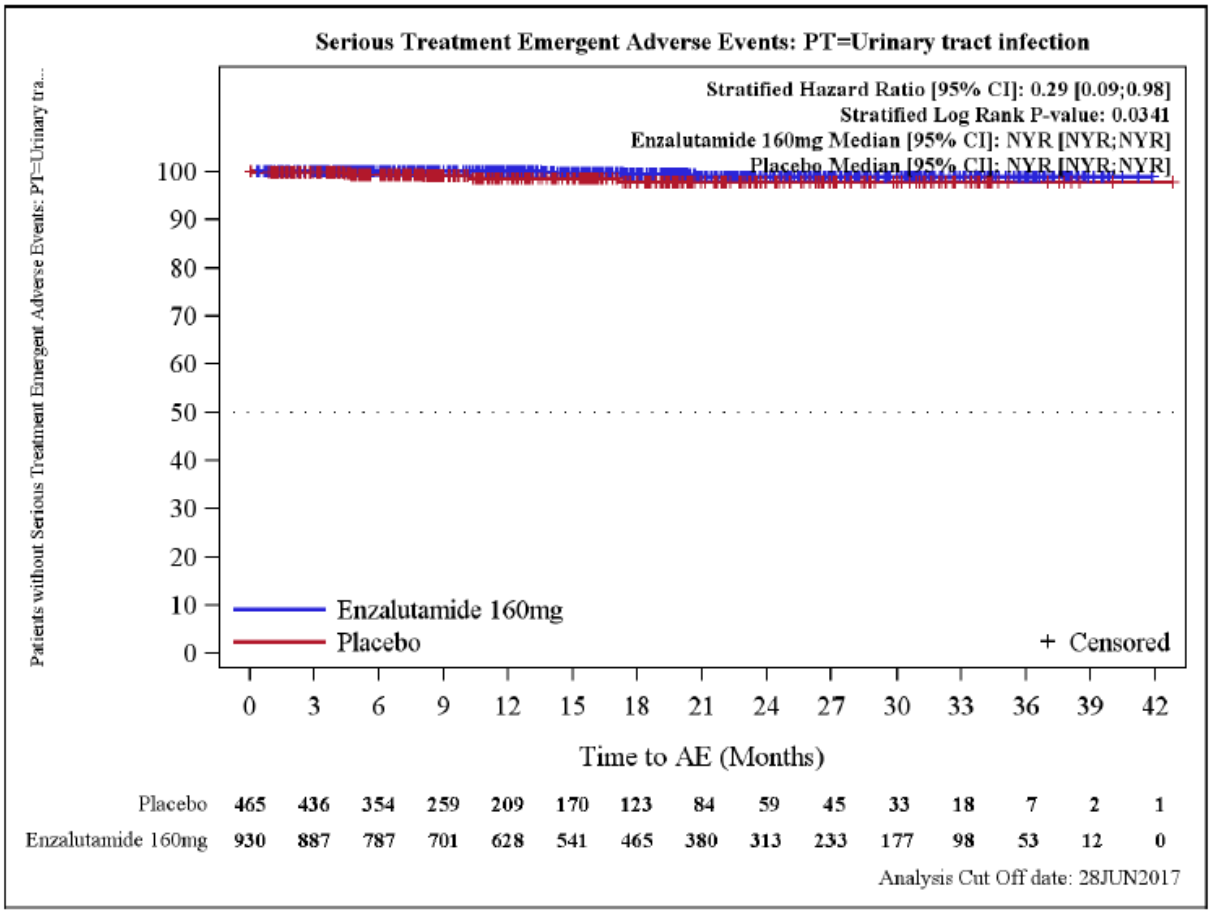

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Sturz (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	106 (11,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	19 (4,1)	n. e. [36,8; n. e.]	2,01 [1,23; 3,28] p = 0,0046

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

Das unerwünschte Ereignis „Sturz“ ist gemäß der Fachinformation eine häufige Nebenwirkung unter Enzalutamid und zeigte im Rahmen der PROSPER-Studie einen höheres Auftreten (11,4 %) als in der Vergleichsgruppe (4,1 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid mit einer *Hazard Ratio* von 2,01 (95 %-KI [1,23; 3,28], p = 0,0046).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse und nicht für einen der untersuchten Schweregrade.

Der Anteil an Patienten mit einem Sturz während der Studie war in den Enzalutamid-Gruppen der Studie PROSPER (11,4 %), der Phase-III-Studien (PROSPER, MDV3100-03, CRPC2 und 9785-CL-0232) von Enzalutamid (9,1 %) sowie in der gesamten Enzalutamid-Gruppe (Phase-III-Studien einschließlich zwei weiterer Phase-II-Studien [9785-CL-0222 und MDV3100-09]) (9,3 %) höher im Vergleich zur jeweiligen Vergleichsgruppe. Die adjustierten Ereignisraten nach 100-Patientenjahren war vergleichbar hinsichtlich der Enzalutamid-Gruppen (9,5; 9,1 und 9,4), jedoch waren diese höher als die Ereignisraten der Vergleichsgruppen (9,5 vs. 4,1 und 9,1 vs. 5,6). Generell konnte in der Studie PROSPER nur ein geringer Anteil an schwerwiegenden Stürzen (0,8 %) sowie Stürzen nach CTCAE Grad ≥ 3 (1,3 %) beobachtet werden. Die aufgetretenen Inzidenzen waren vergleichbar mit den vorherigen Enzalutamid-Studien. Bei Betrachtung des Alters als möglicher Einflussfaktor konnte festgestellt werden, dass die Inzidenz unter Enzalutamid mit dem Alter zunimmt.

Während in der Studie PROSPER bei einem Anteil in Höhe von 7,4 % < 75 Jahre ein Sturz dokumentiert wurde, betrug dieser in der Gruppe ≥ 75 Jahre 15,8 %. Ein ähnliches Muster konnte in den weiteren Enzalutamid-Studien beobachtet werden. [Astellas 2017]

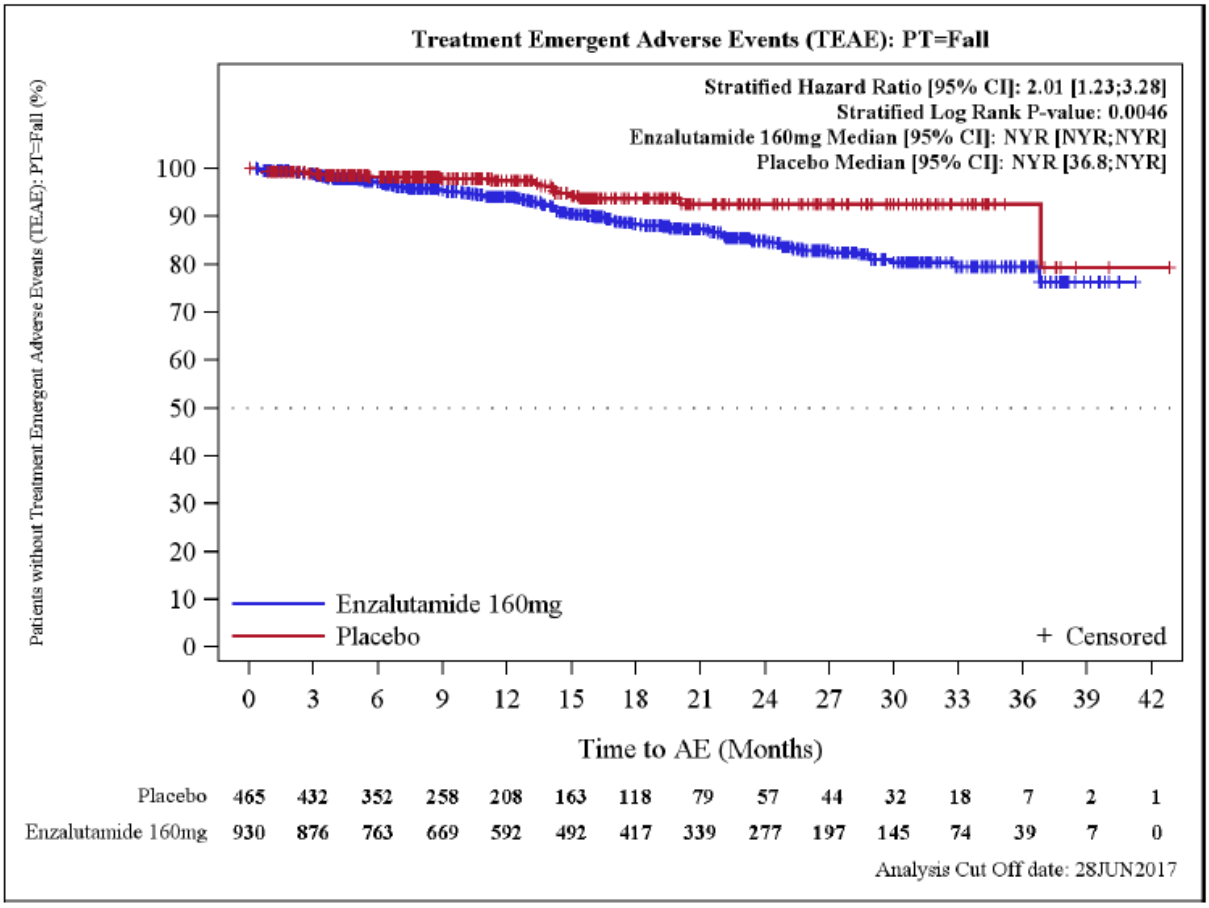

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gewichtsabnahme (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gewichtsabnahme (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	55 (5,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	7 (1,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,36 [1,53; 7,40] p = 0,0014

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes zeigten mehr Patienten in der Enzalutamid-Gruppe (5,9 %) eine Gewichtsabnahme als in der Vergleichsgruppe (1,5 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 3,36 (95 %-KI [1,53; 7,40]), p = 0,0014). Die mediane Zeit bis zu einer Gewichtsabnahme wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht.

Insgesamt konnte in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein schwerwiegendes Ereignis einer Gewichtsabnahme beobachtet werden.

Bezogen auf die Erkrankung sowie das Krankheitsstadium, in denen sich die Patienten befinden, ist eine Gewichtsabnahme – auch unter Berücksichtigung keiner schwerwiegenden Ereignisse – von geringerer medizinischer Relevanz einzustufen.

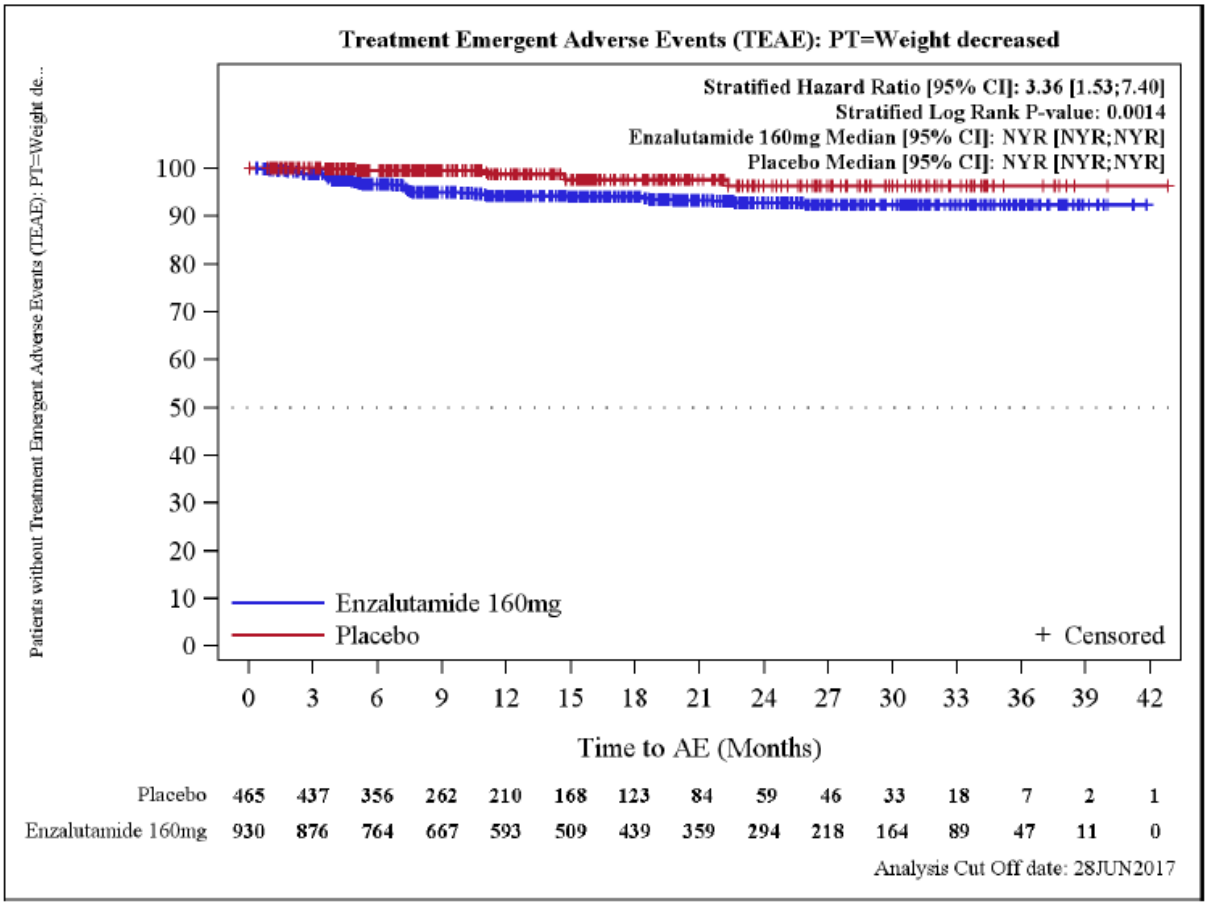

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gewichtsabnahme (PT)“

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Appetitabnahme (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Appetitabnahme (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	89 (9,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	18 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [1,33; 3,67] p = 0,0018

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

Im Rahmen der Sicherheitsbeobachtung wurden bei den Patienten in der Enzalutamid-Gruppe (9,6 %) mehr Appetitabnahmen beobachtet als bei den Patienten in der Vergleichsgruppe (3,9 %). Aus den unterschiedlichen Ereignisraten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 2,21 (95 %-KI [1,33; 3,67]), p = 0,0018).

Insgesamt konnte in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein schwerwiegendes Ereignis einer Appetitabnahme beobachtet werden.

Bezogen auf die Erkrankung sowie das Krankheitsstadium, in denen sich die Patienten befinden, ist eine Appetitabnahme – auch unter Berücksichtigung keines schwerwiegenden Ereignisses – von geringerer medizinischer Relevanz einzustufen.

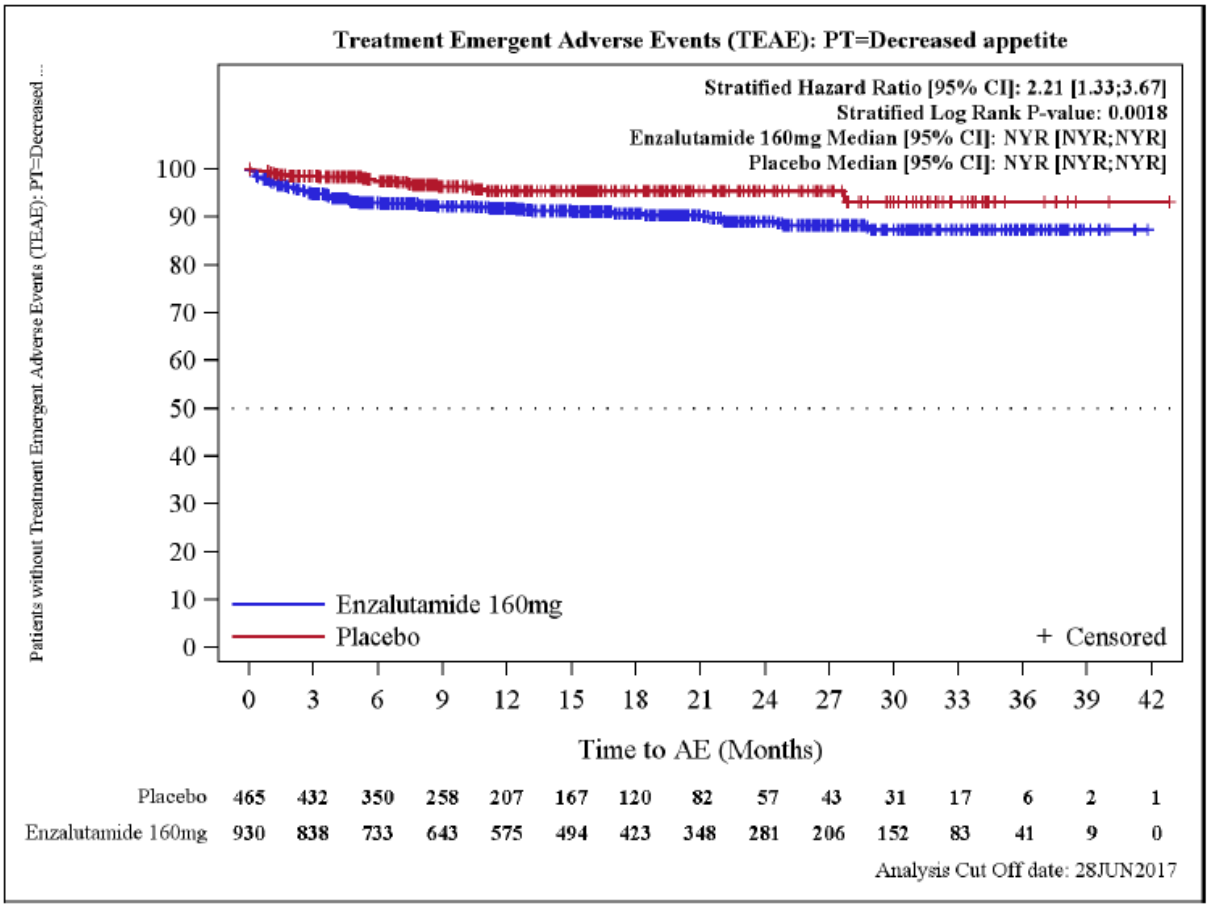

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Appetitabnahme (PT)“

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Schwindelgefühl (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schwindelgefühl (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	91 (9,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	20 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	2,02 [1,24; 3,29] p = 0,0038

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

Im Verlauf der Studie traten unter Enzalutamid (9,8 %) etwa doppelt so viele Schwindelgefühle auf als in der Vergleichsgruppe (4,3 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (HR: 2,02 (95 %-KI [1,24; 3,29]), p = 0,0038). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils noch nicht erreicht.

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse und nicht für einen der untersuchten Schweregrade.

Die Inzidenz der aufgetretenen Schwindelgefühle war in der Studie PROSPER (9,8 %) geringfügig höher als in den Phase-III-Studien (PROSPER, MDV3100-03, CRPC2 und 9785-CL-0232) von Enzalutamid (8,6 %) sowie der Enzalutamid-Gesamtgruppe (Phase-III-Studien einschließlich zwei weiterer Phase-II-Studien [9785-CL-0222 und MDV3100-09]) (8,8 %). Unter Berücksichtigung der Standardisierung auf 100-Patientenjahre zeigte sich eine vergleichbare Ereignisrate unter Enzalutamid (7,2; 7,7 und 7,9). Hingegen zeigte sich in der Vergleichsgruppe ein geringeres Auftreten von Schwindelgefühlen in der Studie PROSPER als in den Vergleichsgruppen der Phase-III-Studien (4,3 % vs. 5,4 %; Ereignisrate: 4,9 vs. 8,5).

Der Anteil an unerwünschten Ereignissen nach CTCAE Grad ≥ 3 an Schwindelgefühlen war mit 0,4 % in der Studie PROSPER unter Enzalutamid gering. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eines Schwindelgefühls konnten nicht beobachtet werden. In der Vergleichsgruppe traten weder unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 noch schwerwiegende Schwindelgefühle auf. [Astellas 2017]

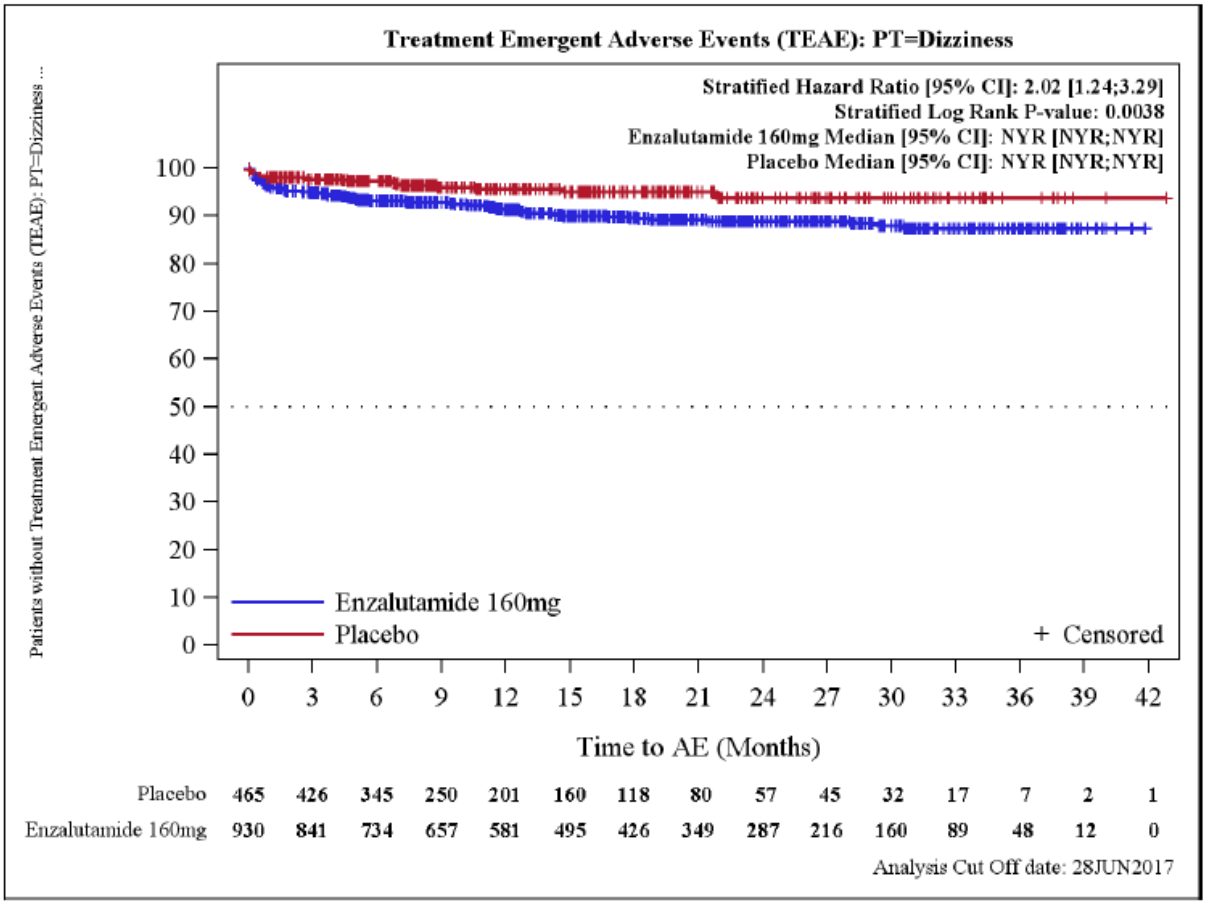

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Schwindelgefühl (PT)“

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Kopfschmerz (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Kopfschmerz (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	85 (9,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	21 (4,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,91 [1,19; 3,09] p = 0,0069

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

Bezüglich des *Preferred Terms* – Kopfschmerz traten unter Enzalutamid signifikant mehr Ereignisse auf als in der Vergleichsgruppe (9,1 % vs. 4,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in keiner der beiden Behandlungsgruppen erreicht. Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 1,91 statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (95 %-KI [1,19; 3,09], p = 0,0069).

Insgesamt traten in beiden Behandlungsgruppen keine schwerwiegenden Fälle von Kopfschmerzen auf.

Kopfschmerzen sind gemäß Fachinformation von Enzalutamid eine sehr häufige Nebenwirkung und bezogen auf die Erkrankung sowie das Krankheitsstadium folglich als klinisch weniger bedeutsam einzustufen.

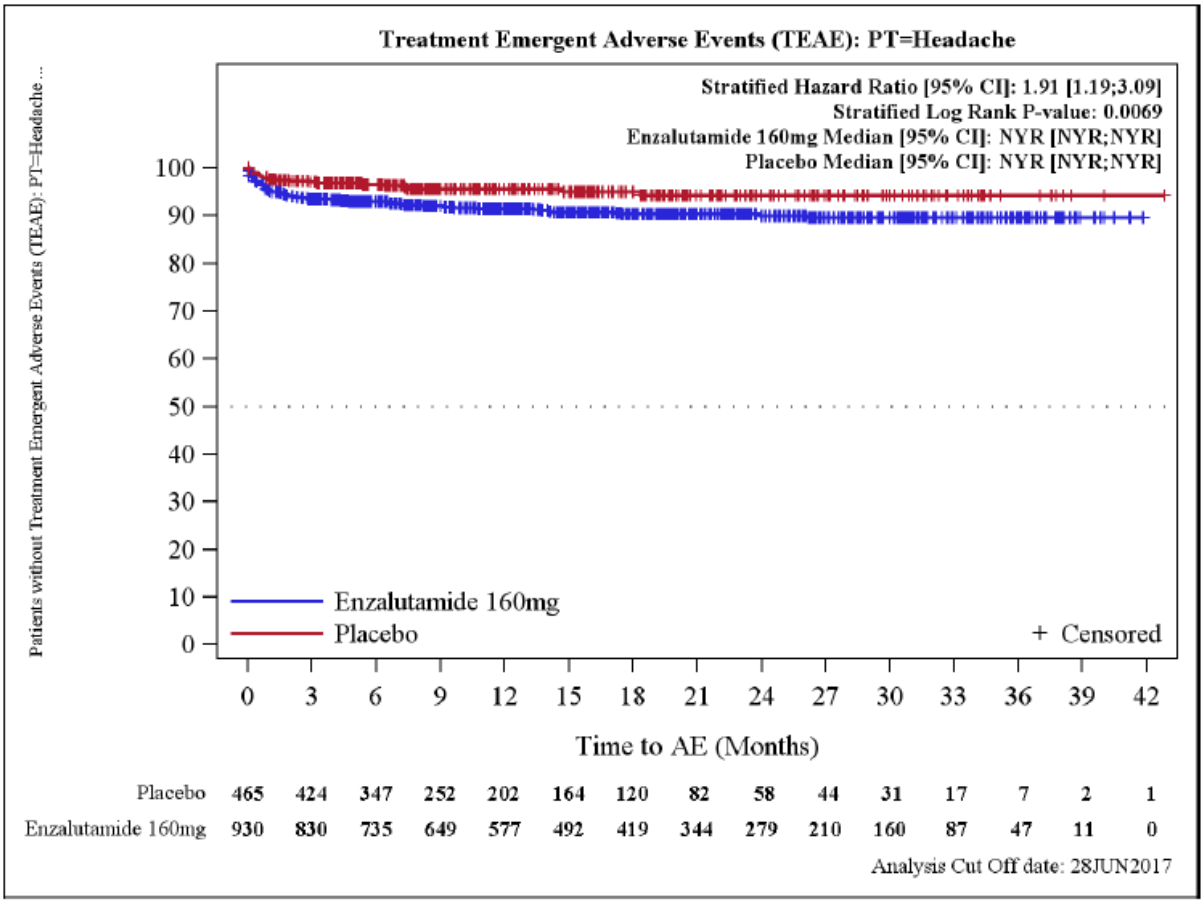

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Kopfschmerz (PT)“

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hämaturie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Hämaturie (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	62 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	36 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,43; 0,99] p = 0,0410
Anteil CTCAE≥3	930	16 (1,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	13 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,21; 0,92] p = 0,0255

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

Für das unerwünschte Ereignis „Hämaturie“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,65 (95 %-KI [0,43; 0,99]), p = 0,0410), welcher auch auf Ebene der CTCAE Grad ≥ 3 Ereignisse beobachtet werden konnte (HR: 0,44 (95 %-KI [0,21; 0,92]), p = 0,0255). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils nicht erreicht.

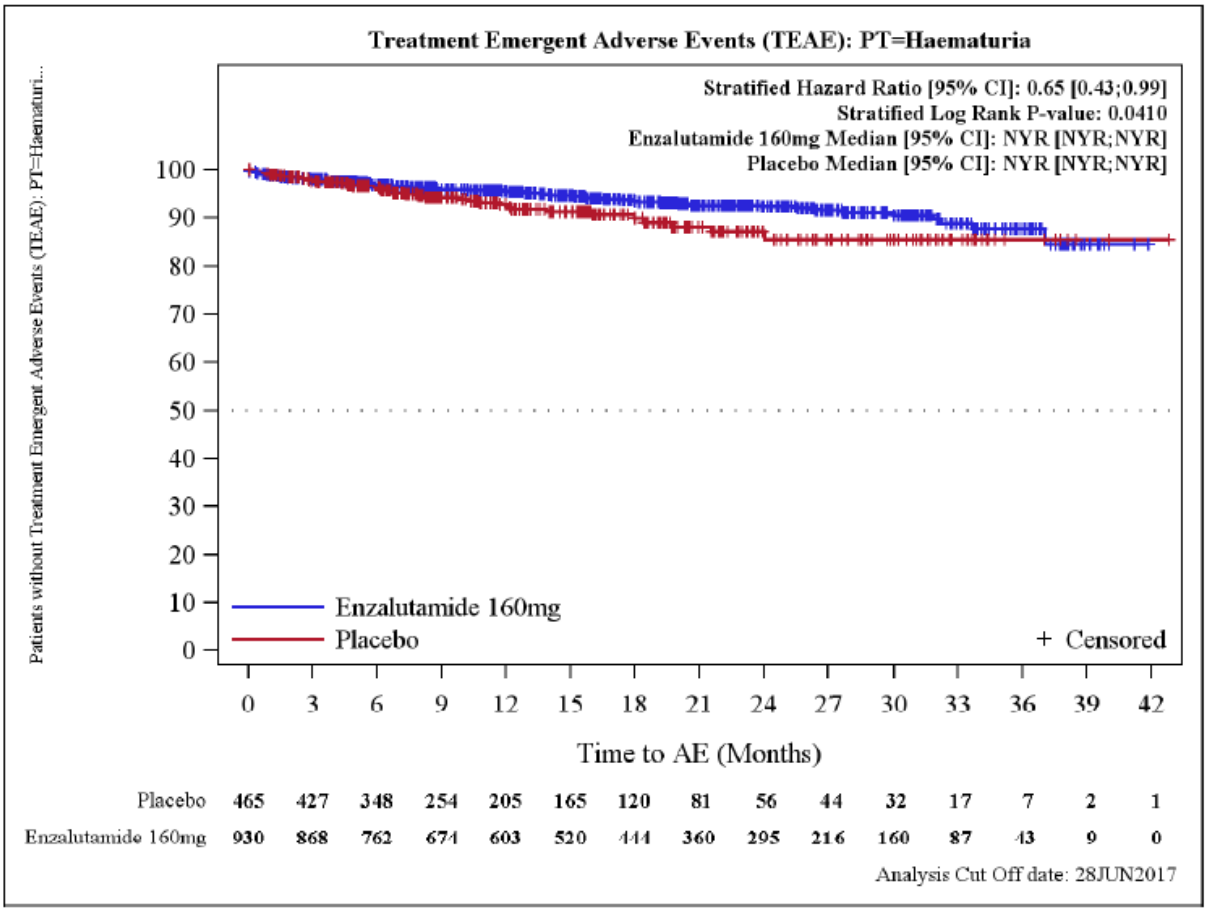

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hämaturie (PT)“

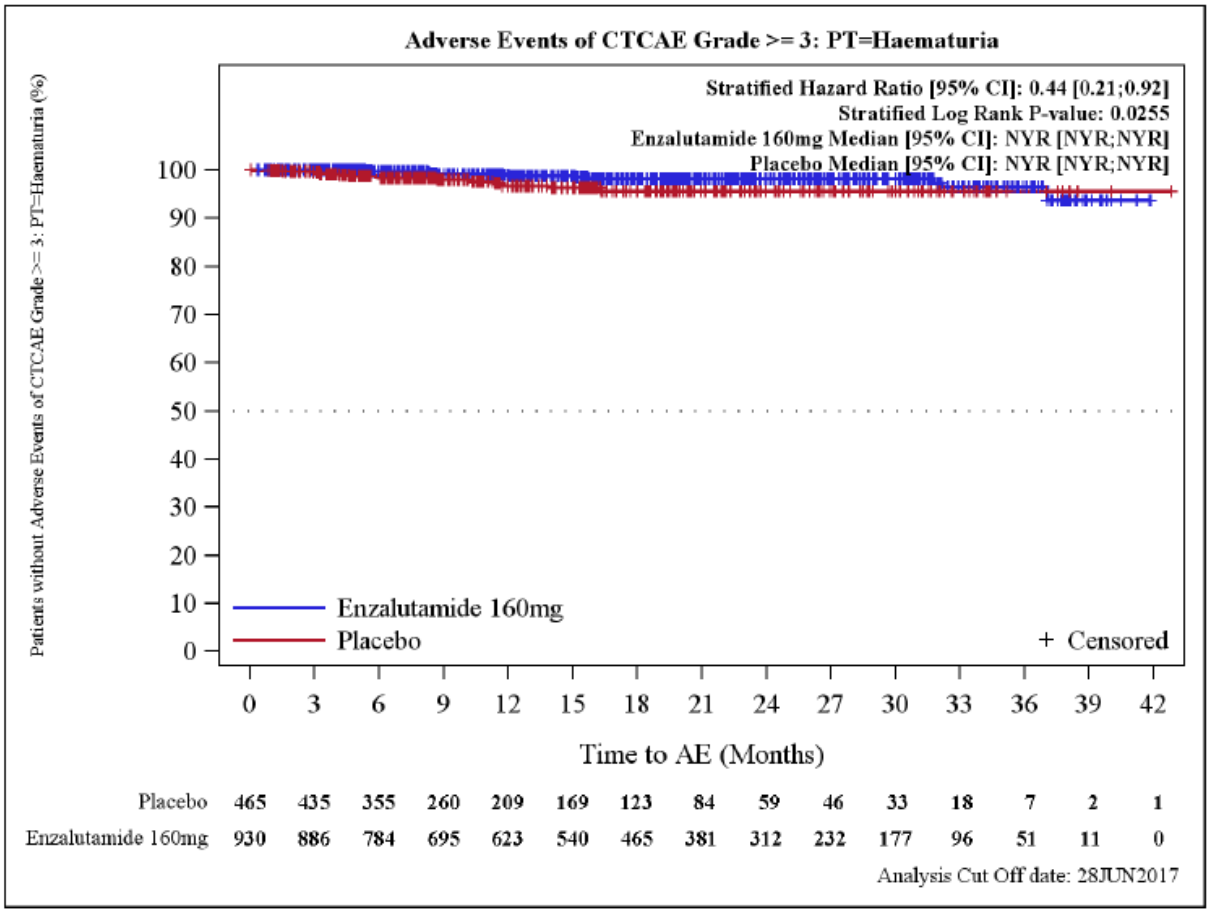

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hämaturie (PT)“

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Harnretention (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	20 (2,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	28 (6,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,12; 0,40] p < 0,0001
Anteil SUE	930	7 (0,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	8 (1,7)	40,8 [n. e.; n. e.]	0,27 [0,10; 0,77] p = 0,0087
Anteil CTCAE≥3	930	4 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	5 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,26 [0,07; 0,97] p = 0,0315

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten während der Studiendauer unter Enzalutamid fast 3-mal weniger Ereignisse einer Harnretention auf (2,2 %) als in der Vergleichsgruppe (6,0 %). Die mediane Zeit bis zu einer Harnretention wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes in keiner der beiden Behandlungsarme erreicht. Das Ergebnis war mit einer *Hazard Ratio* von 0,22 statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (95 %-KI [0,12; 0,40], p < 0,0001).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich ebenso auf Ebene der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 0,27 (95 %-KI [0,10; 0,77]), p = 0,0087) sowie für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (HR: 0,26 (95 %-KI [0,07; 0,97]), p = 0,0315).

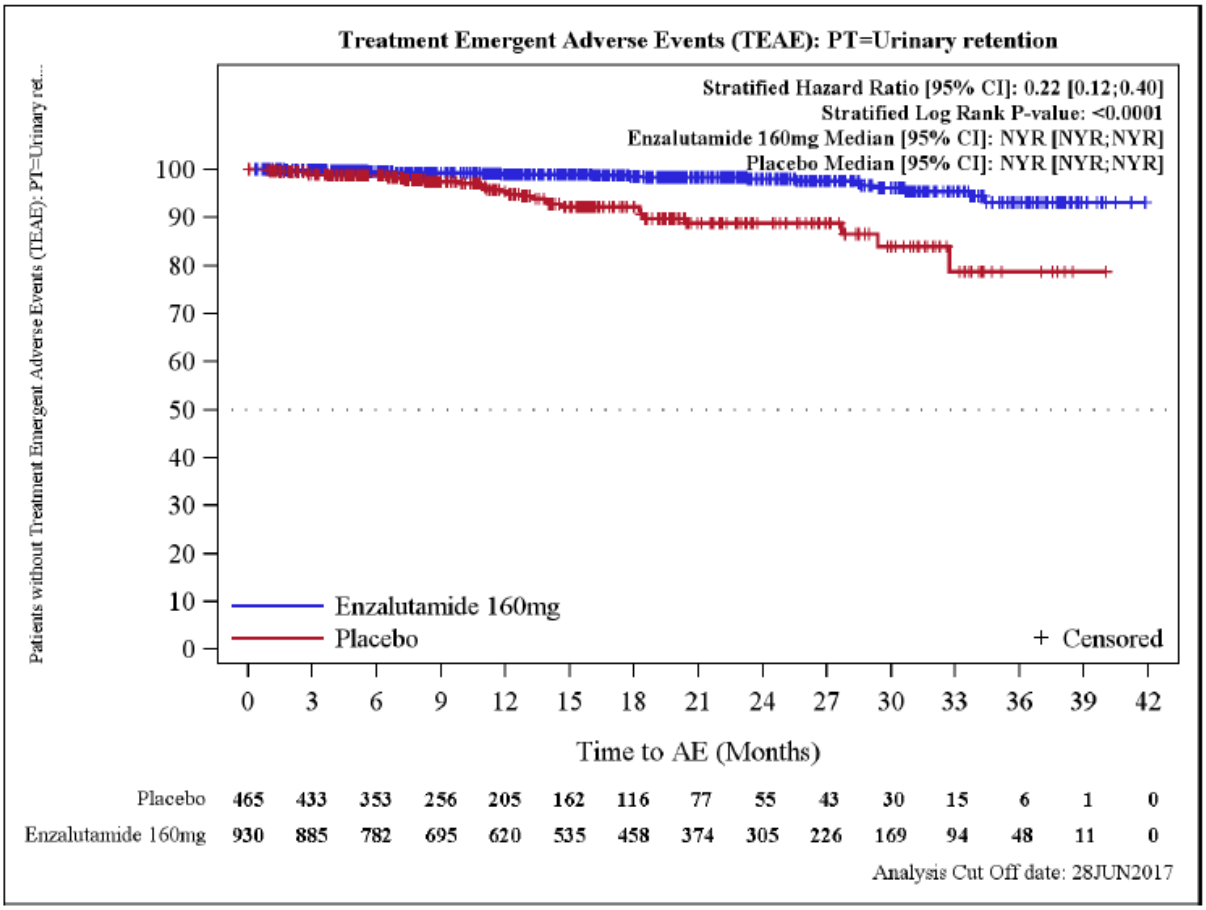

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT)“

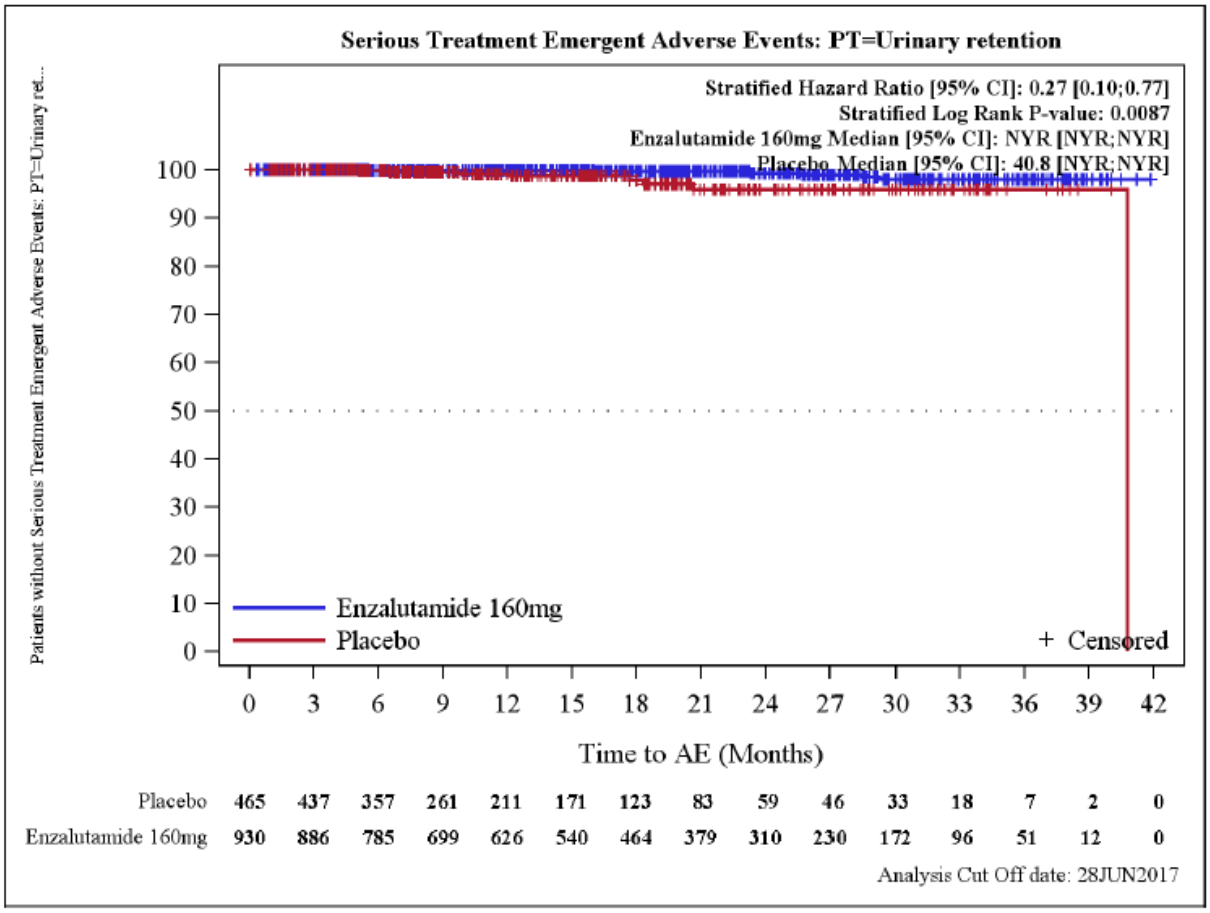

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT)“

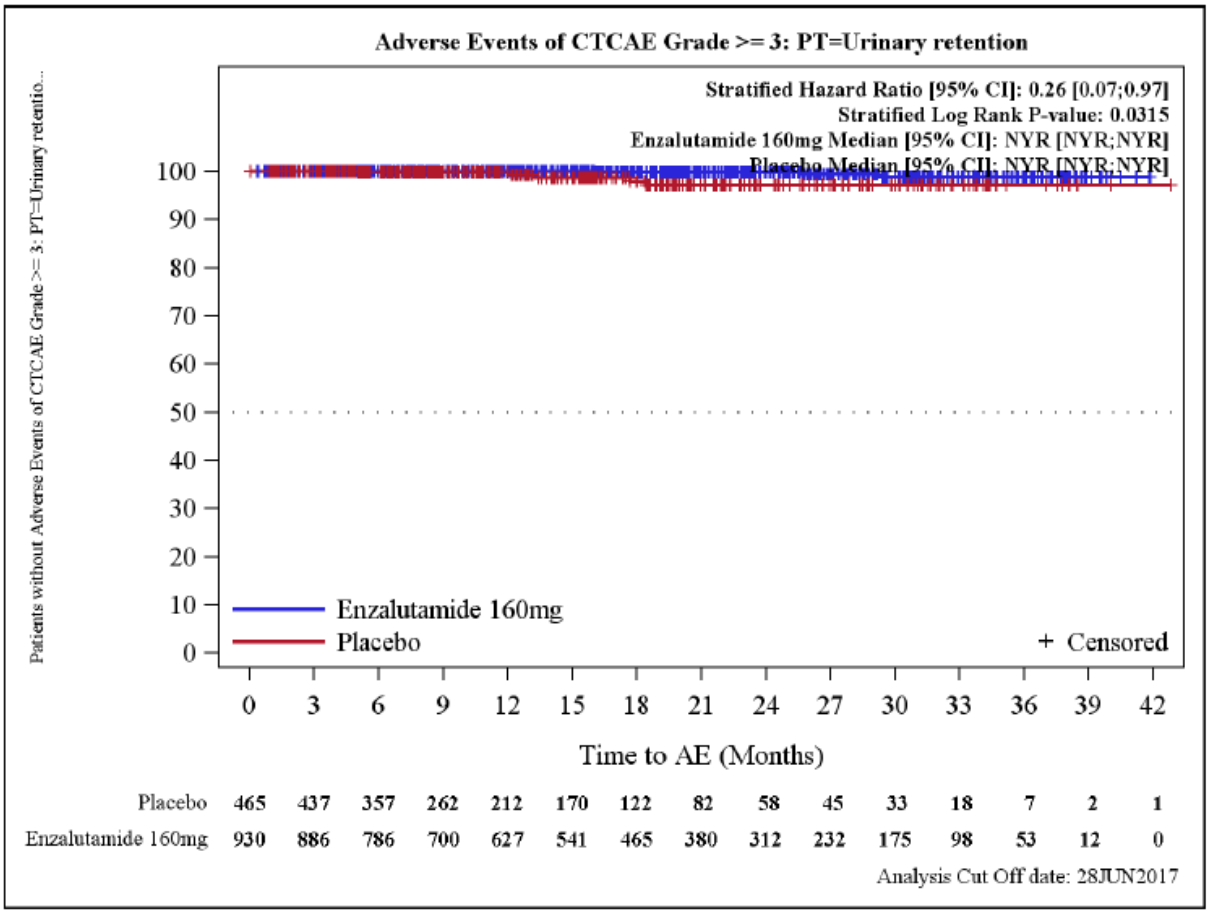

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT)“

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hitzewallung (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Hitzewallung (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	121 (13,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	36 (7,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,09; 2,30] p = 0,0145

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

Bezüglich des unerwünschten Ereignisses – Hitzewallung traten fast doppelt so viele Ereignisse unter Enzalutamid (13,0 %) als in der Vergleichsgruppe (7,7 %) auf. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 1,59 (95 %-KI [1,09; 2,30]), p = 0,0145).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse und nicht für einen der untersuchten Schweregrade.

Gemäß Fachinformation stellt die Hitzewallung eine sehr häufige Nebenwirkung von Enzalutamid dar.

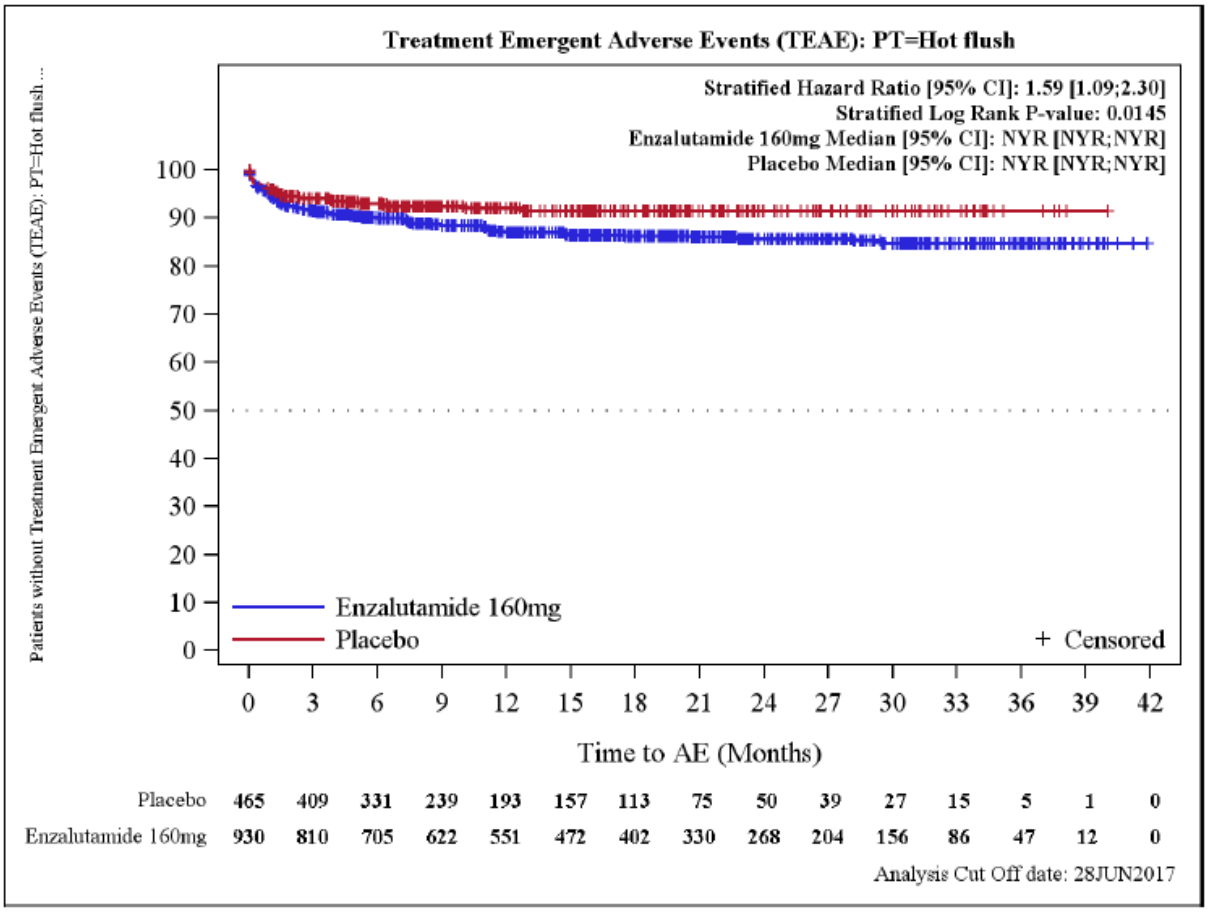

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hitzewallung (PT)“

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hypertonie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Hypertonie (PT)							
PROSPER (Gesamt)	930	111 (11,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	24 (5,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,97 [1,27; 3,08] p = 0,0022

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

In der Studienpopulation trat gemäß Tabelle 4-121 bei 11,9 % der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm bzw. bei 5,2 % in der Vergleichsgruppe eine Hypertonie auf, welche mit einer *Hazard Ratio* von 1,97 statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid war (95 %-KI [1,27; 3,08], p = 0,0022).

Mehr als die Hälfte der Patienten in beiden Behandlungsarmen wiesen eine medizinische Vorgeschichte einer Hypertonie auf (Enzalutamid: 60,3 % vs. Vergleichsgruppe: 65,2 %). Unabhängig von der medizinischen Vorgeschichte trat unter Enzalutamid ein vergleichbarer Anteil einer Hypertonie auf, welcher jeweils höher war als in der Vergleichsgruppe (medizinische Vorgeschichte einer Hypertonie: 12,1 % vs. 5,0 %; keine medizinische Vorgeschichte einer Hypertonie: 11,7 % vs. 5,6 %). [Astellas 2017]

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse und nicht für einen der untersuchten Schweregrade.

Generell war die Inzidenz in der Studie PROSPER vergleichbar mit den Inzidenzen in den Enzalutamid-Gruppen vorheriger Studien. Von den unter Enzalutamid aufgetretenen Hypertonien (111/930) waren lediglich zwei Ereignisse vom Schweregrad schwerwiegend (1,8 %).

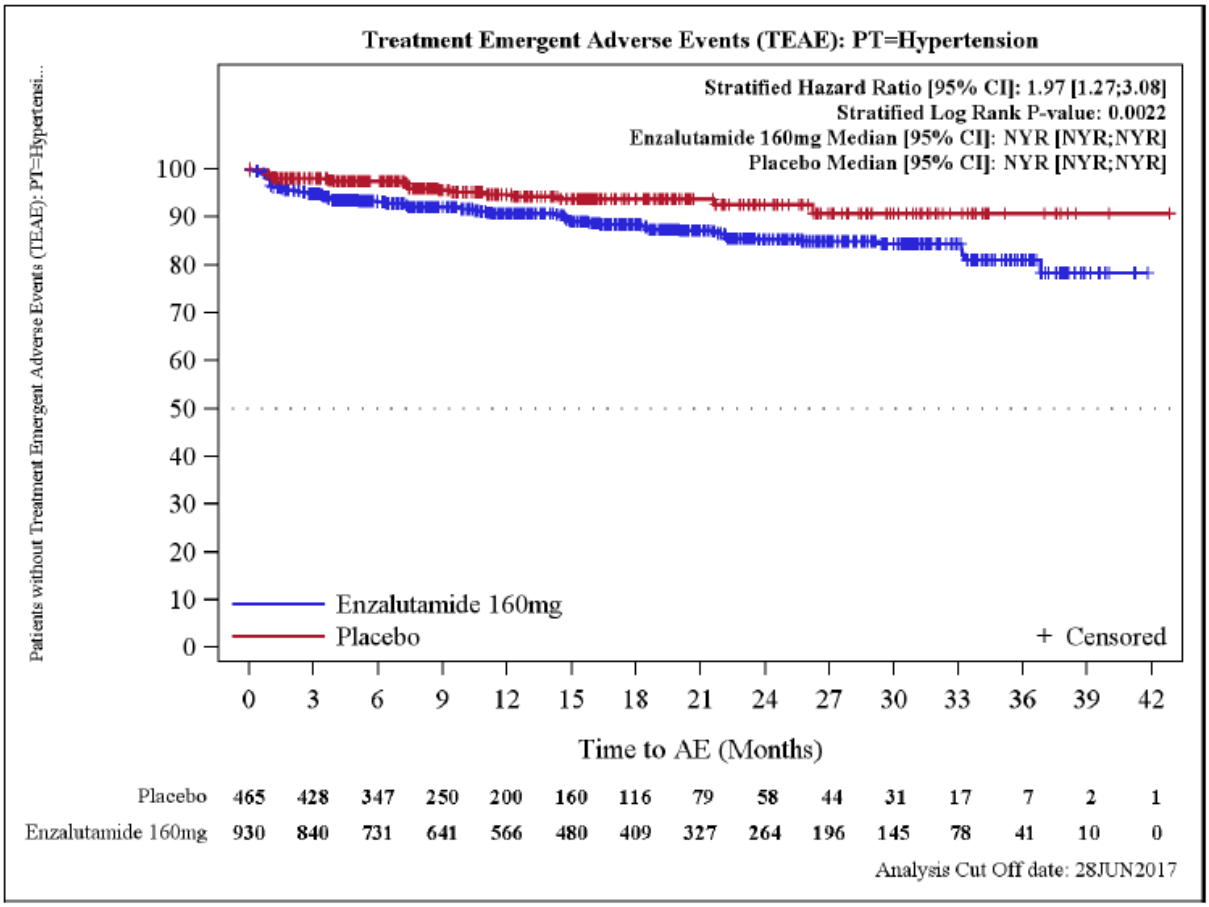

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hypertonie (PT)“

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Rückenschmerzen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Rückenschmerzen (PT)							
PROSPER Anteil SUE	930	1 (0,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,08 [0,01; 0,84] p = 0,0086

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*, SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis – Rückenschmerz trat in der Enzalutamid-Gruppe bei lediglich 0,1 % der Patienten und somit geringer auf als in der Vergleichsgruppe (0,6 %). Die Differenz zwischen beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,08 (95 %-KI [0,01; 0,84]), p = 0,0086).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und nicht für einen weiteren der untersuchten Schweregrade sowie für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse.

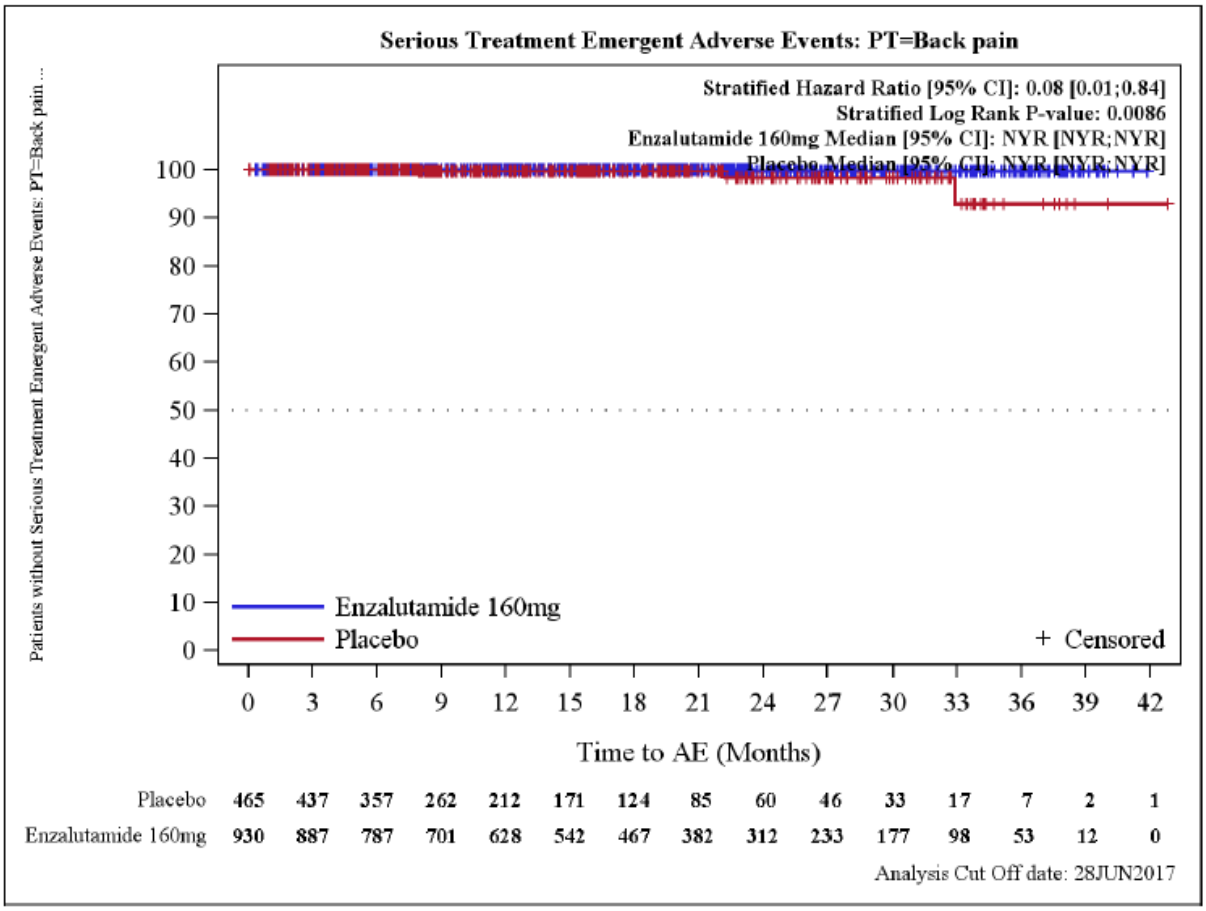

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Rückenschmerzen (PT)“

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Akutes Nierenversagen (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Akutes Nierenversagen (PT)							
PROSPER Anteil SUE	930	4 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	7 (1,5)	n. e. [36,8; n. e.]	0,19 [0,05; 0,66] p = 0,0039
Anteil CTCAE≥3	930	4 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	7 (1,5)	n. e. [36,8; n. e.]	0,21 [0,06; 0,72] p = 0,0065

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein akutes Nierenversagen, welches generell als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde, wurde bei den Patienten unter Enzalutamid seltener beobachtet (0,4 %) als in der Vergleichsgruppe (1,5 %). Der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,19 (95 %-KI [0,05; 0,66]), p = 0,0039).

Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid zeigte sich ebenso hinsichtlich der CTCAE Grad ≥ 3 Ereignisse mit einer *Hazard Ratio* von 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,72], p = 0,0065).

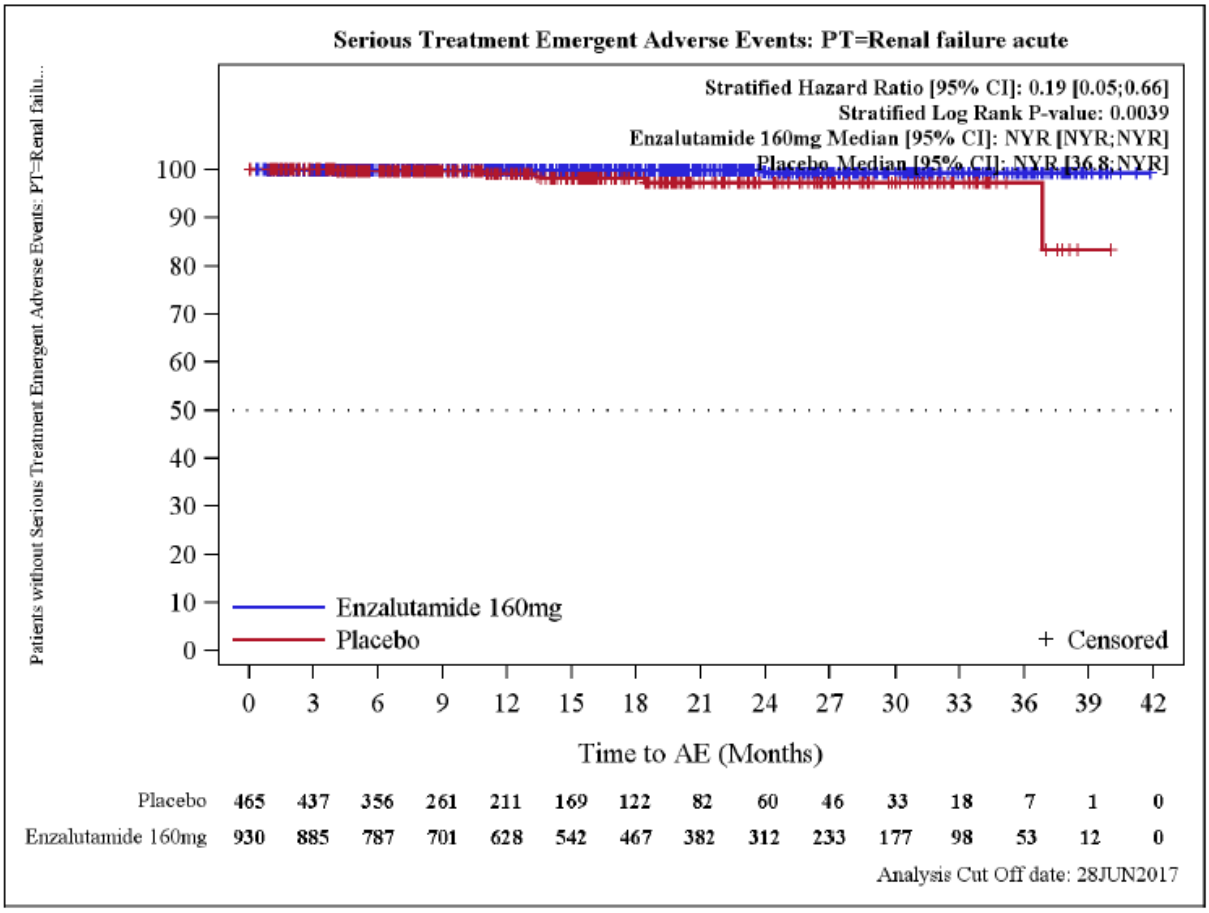

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Akutes Nierenversagen (PT)“

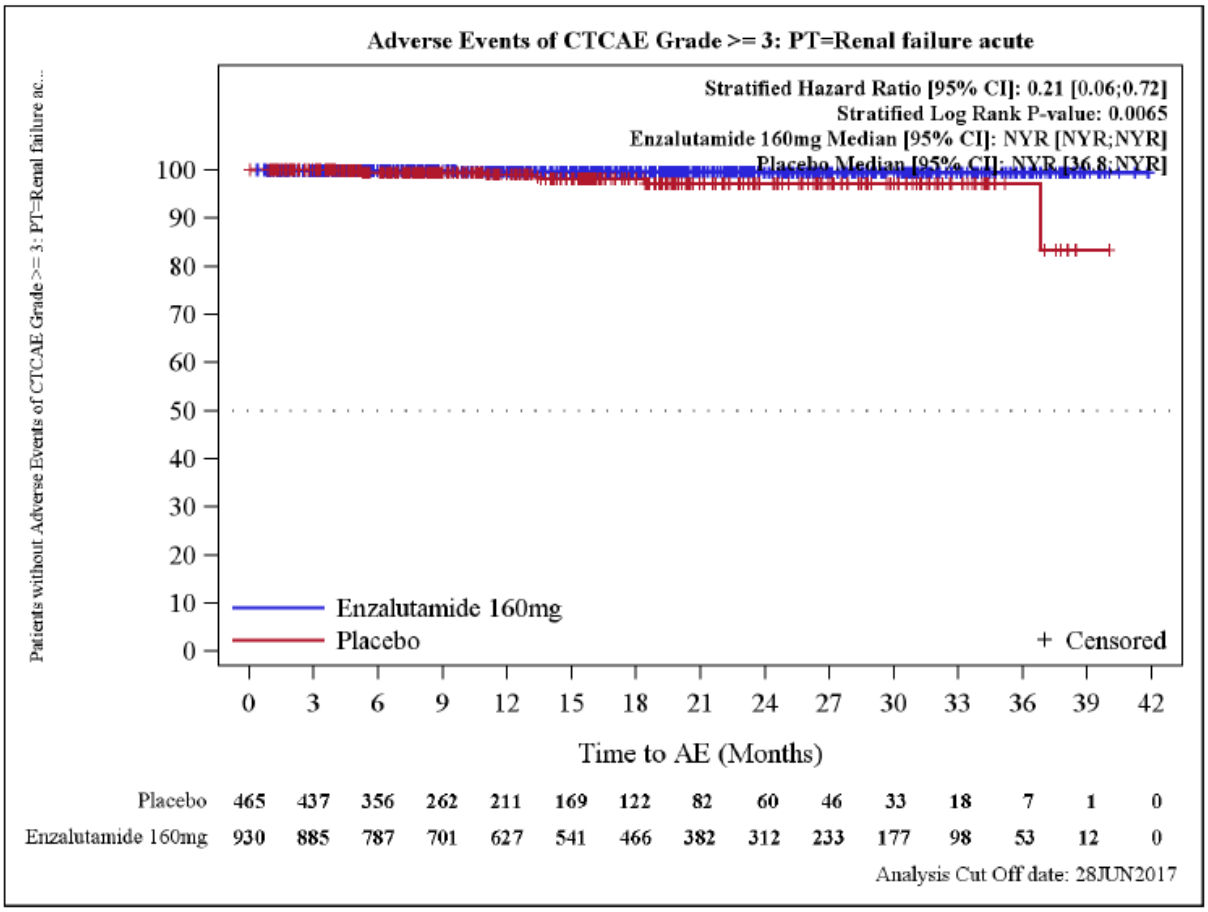

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Akutes Nierenversagen (PT)“

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Lungenembolie (PT)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Lungenembolie (PT)							
PROSPER Anteil CTCAE≥3	930	3 (0,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	5 (1,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,04; 0,79] p = 0,0114

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*

In der Studienpopulation traten bei 0,3 % der Patienten unter Enzalutamid bzw. bei 1,1 % der Patienten in der Vergleichsgruppe eine Lungenembolie nach CTCAE Grad ≥ 3 auf, welche eine statistische Signifikanz zugunsten von Enzalutamid erreichte (HR: 0,19 (95 %-KI [0,04; 0,79]), p = 0,0114).

Der statistisch signifikante Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe ergab sich lediglich für die unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 und nicht für einen weiteren der untersuchten Schweregrade sowie für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse.

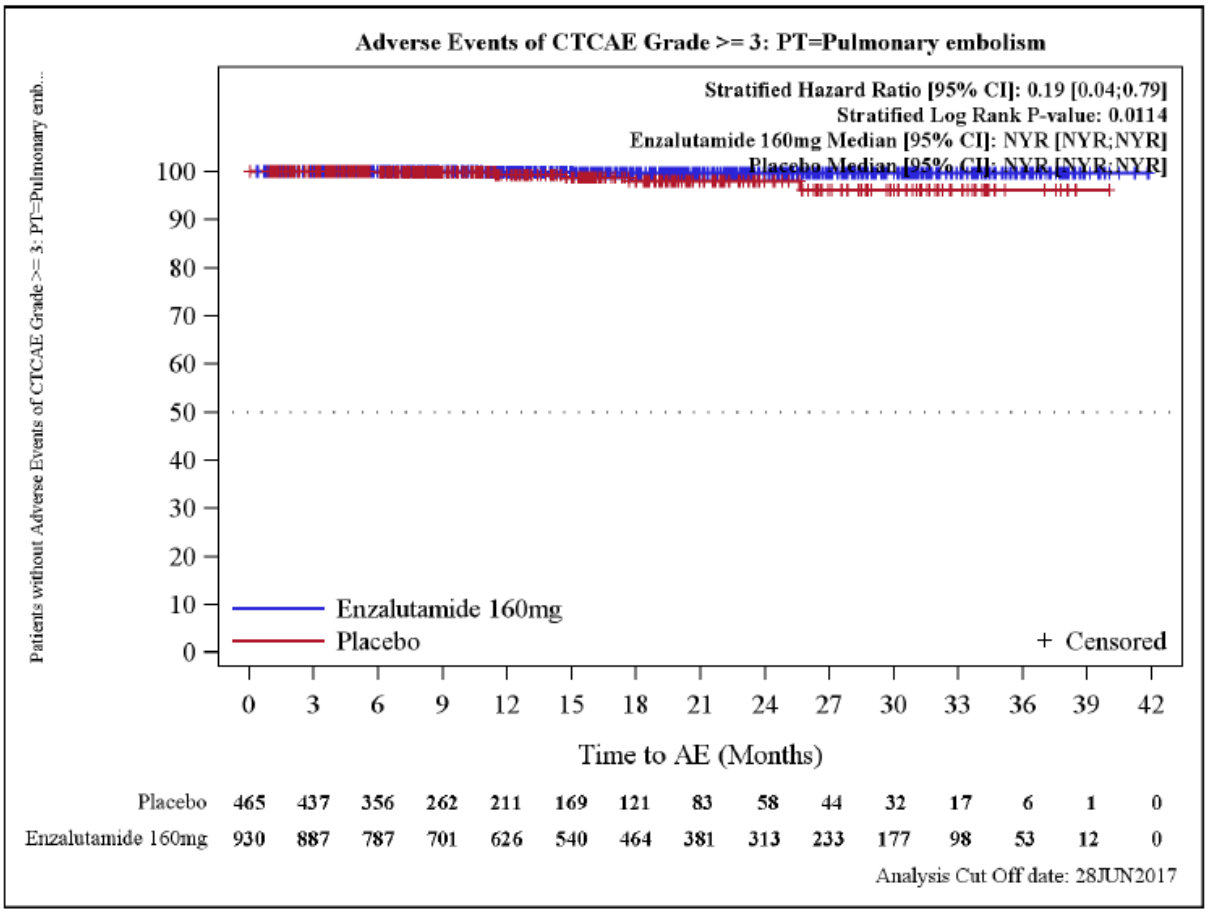

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Lungenembolie (PT)“

Zusammenfassung:

Insgesamt lässt sich aus den Auswertungen zu den Systemorganklassen und *Preferred Terms* ableiten, dass sich sowohl Vorteile als auch Nachteile hinsichtlich einer Behandlung mit Enzalutamid zeigen. Während es sich bei den Nachteilen überwiegend um die in der Fachinformation aufgeführten häufigen und sehr häufigen Nebenwirkungen handelt (z. B. Fatigue, Sturz, Kopfschmerzen), zeigen sich unter Enzalutamid insbesondere positive Effekte auf die Niere und Harnwege (Harnretention, Hämaturie, akutes Nierenversagen), welche durch die Prostatakarzinomerkrankung hervorgerufen werden. Ein geringeres Auftreten dieser Ereignisse ist mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid gleichzusetzen. Gemäß Literatur werden die Patienten im nicht-metastasierten Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit am häufigsten durch diese Symptome beeinträchtigt. [Tomaszewski 2017] Darüber hinaus zeigen sich die positiven Effekte insbesondere für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 sowie auch bei den Abbrüchen aufgrund von UE vorteilhaft.

Die bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind hingegen gut behandelbar, mittels Prophylaxe vorbeugbar und im Vergleich zur Erkrankung von geringerer klinischer Relevanz (z. B. Kopfschmerz). Zudem konnten die Nachteile unter Enzalutamid fast ausschließlich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse beobachtet werden. Lediglich das PT „Fatigue“ (unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3, Studienabbruch aufgrund von UE) und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3) zeigten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich unterschiedlicher Schweregrade. Im Gegensatz dazu zeigen sich die Vorteile von Enzalutamid hinsichtlich der prostatakarzinom-spezifischen unerwünschten Ereignisse sowie auch der Lungenembolie und den Rückenschmerzen – welche voraussichtlich ebenso auf das Prostatakarzinom zurückzuführen sind – vor allem bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (siehe Tabelle 4-125).

Tabelle 4-125: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe

Endpunkte	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid**	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Vergleichsgruppe**
Unerwünschte Ereignisse	• Harnwegsinfektionen (PT) • Hämaturie (PT) • Harnretention (PT)	• Erkrankung des Nervensystems (SOC) • Fatigue (PT) • Sturz (PT) • Gewichtsabnahme (PT) • Appetitabnahme (PT) • Schwindelgefühl (PT) • Kopfschmerzen (PT) • Hitzewallung (PT) • Hypertonie (PT)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	• Harnwegsinfektion (PT) • Rückenschmerzen (PT) • akutes Nierenversagen (PT) • Harnretention (PT)	
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3	• Hämaturie (PT) • akutes Nierenversagen (PT) • Harnretention (PT) • Lungenembolie (PT)	• Erkrankung des Nervensystems (SOC) • Fatigue (PT)
Abbruch aufgrund von UE	• Erkrankung der Niere und der Harnwege (SOC)	• Fatigue (PT)
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Da die aufgetretenen Unterschiede in den Systemorganklassen jeweils durch einzelne *Preferred Terms* getrieben werden, werden in den zusammenfassenden Texten sowie zur Ableitung des Zusatznutzen – mit Ausnahme der SOC – Erkrankungen des Nervensystems (Anteil nach CTCAE Grad ≥ 3) sowie der SOC – Erkrankungen der Niere und Harnwege (Anteil Abbrüche aufgrund von UE) – nur die einzelnen PTs beschrieben und bewertet, um eine Doppelbewertung zu vermeiden.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.4 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-126: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Der Schweregrad wurde durch die Intensität eines spezifischen unerwünschten Ereignisses (mild, moderat, schwer) beschrieben. Das spezifische Ereignis kann dabei durchaus von geringerer medizinischer Bedeutung sein (z. B. schwere Kopfschmerzen). Die Schwere war nicht gleichzusetzen mit „schwerwiegend“, welches aus Resultaten eines Ereignisses bzw. Handlungskriterien basierte. Die Prüfärzte stuften die unerwünschten Ereignisse anhand der Kriterien des NCI-CTCAE, Version 4.0 oder später ein. Für Bedingungen die nicht innerhalb des CTCAE spezifiziert waren, wurden die folgenden Kriterien bestimmt: • Grad 1 (mild): asymptomatisch oder mild symptomatisch; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; Intervention nicht angezeigt • Grad 2 (moderat): minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt. alters-angemessene Einschränkung der täglichen Aktivitäten • Grad 3 (schwer oder medizinisch bedeutend): nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung bzw. Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; behindernd, Einschränkung der Selbstversorgung im täglichen Alltag • Grad 4 (lebensbedrohlich): lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention erforderlich • Grad 5 (Tod): Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt. Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-127: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzalutamid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3							
PROSPER	930	292 (31,4)	n. e. [32,7; n. e.]	465	109 (23,4)	n. e. [26,9; n. e.]	1,08 [0,87; 1,35] p = 0,4931
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	280 (30,1)	n. e. [34,1; n. e.]	465	107 (23,0)	33,1 [26,9; n. e.]	1,06 [0,85; 1,33] p = 0,6139

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen zeigen, dass ein etwas höherer Anteil an Patienten unter Enzalutamid (31,4 %) als in der Vergleichsgruppe (23,4 %) ein unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3 aufwiesen. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR: 1,08 (95 %-KI [0,87; 1,35]), p = 0,4931).

Das Ergebnis der Primäranalyse wurde innerhalb der progressionsbereinigten Auswertung bestätigt, in der ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden konnte (HR: 1,06 (95 %-KI [0,85; 1,33]), p = 0,6139).

Die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 entnommen werden. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der folgenden Ereignisse:

- Erkrankung des Nervensystems (SOC)
- Hämaturie (PT)
- akutes Nierenversagen (PT)
- Harnretention (PT)
- Lungenembolie (PT)
- Fatigue (PT)

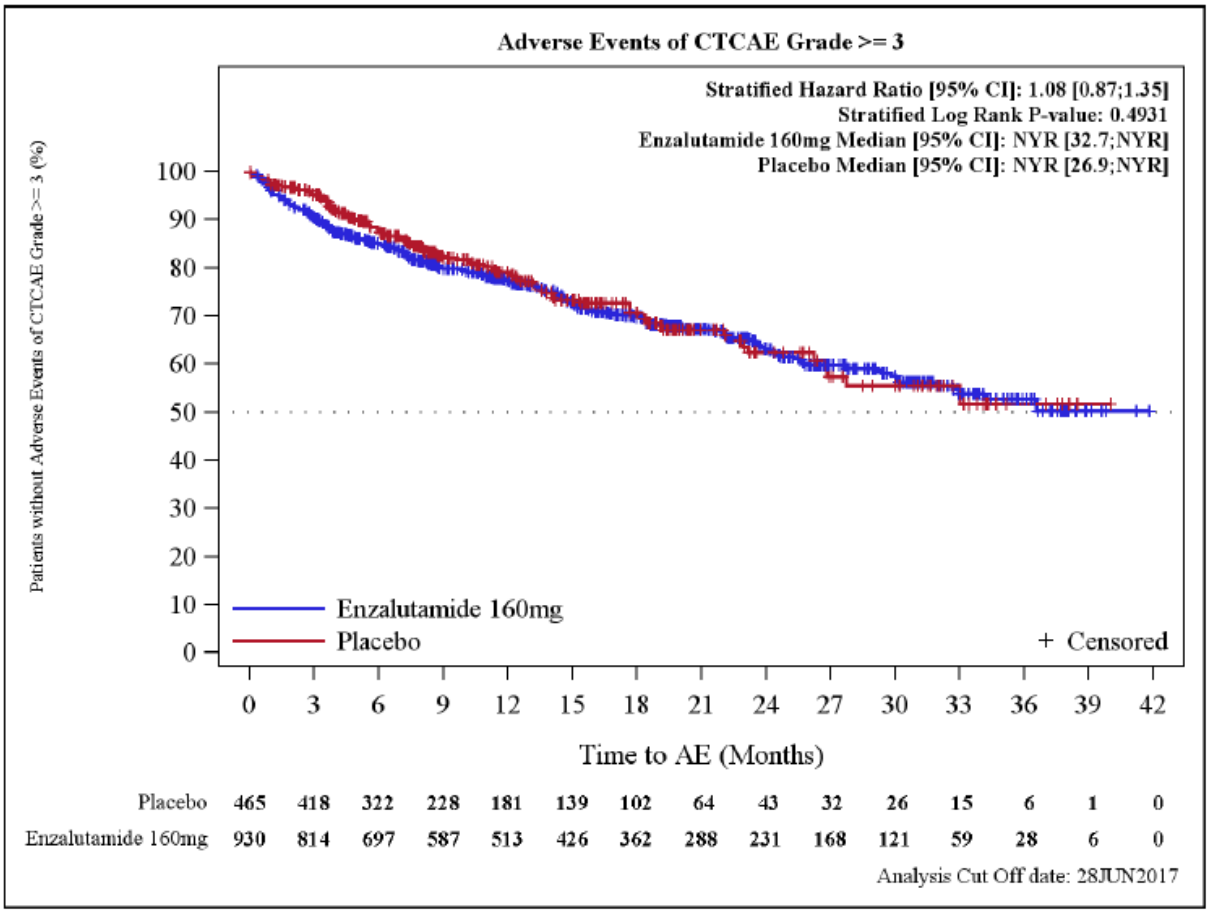

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“

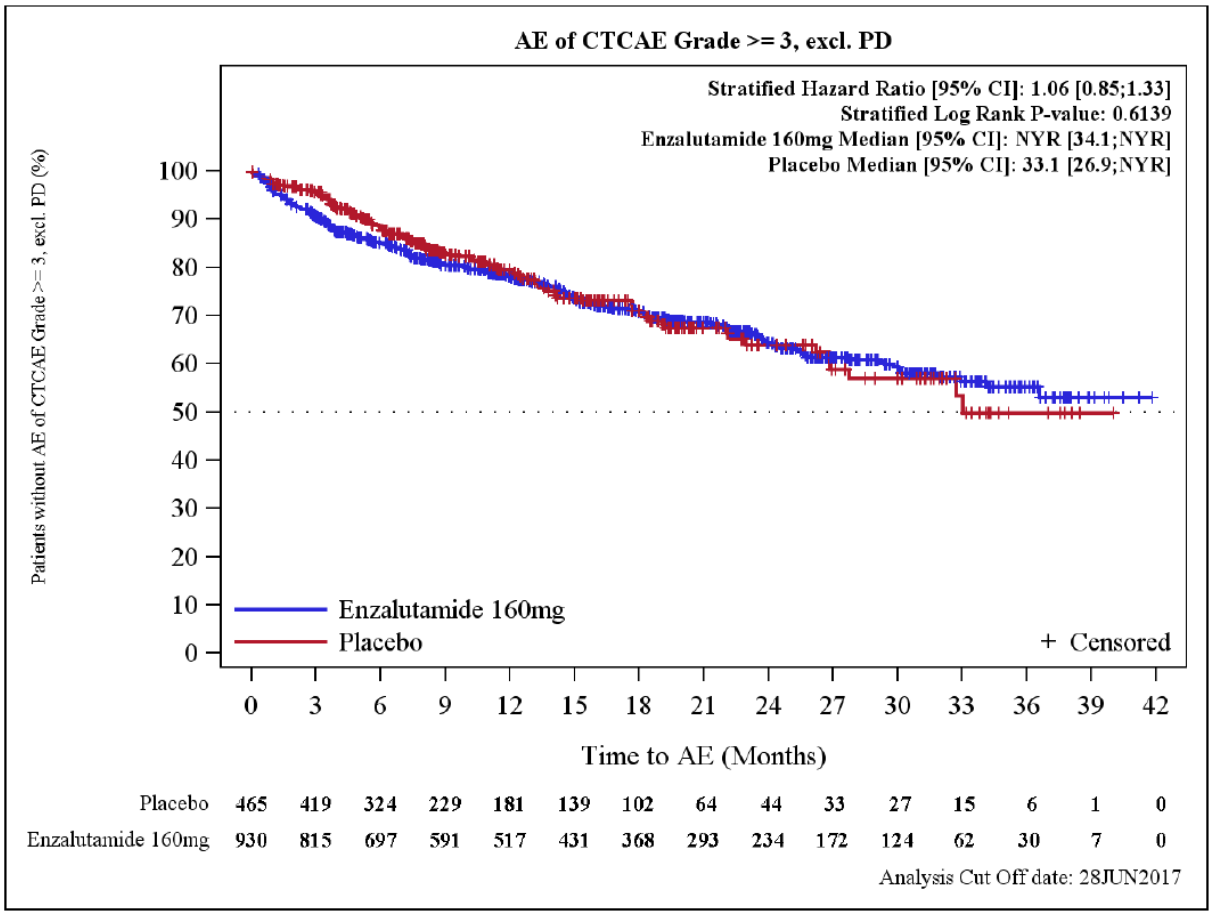

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 – Progressionsbereinigt“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.5 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-129: Operationalisierung des Endpunkts „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Ein „Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis“ war definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, welches: • tödlich verlief; • lebensbedrohlich war, wobei der Patient mit Auftreten des unerwünschten Ereignisses unmittelbar vom Tod bedroht war; • die Hospitalisierung oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog; • eine bleibende oder substantielle Behinderung nach sich zog oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten; • bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie/einem angeborenen Geburtsgebrechen führte; • Wichtige medizinische Ereignisse, die den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Behandlung erfordern, um eines der darüber aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Neben dieser Definition wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse immer als schwerwiegend eingestuft: • akutes Leberversagen • akutes Nierenversagen • akutes Lungenversagen • Agranulozytose • Anaphylaxie • eine neue primäre Malignität • aplastische Anämie • ein bestätigter oder vermuteter Endotoxin-Schock • bestätigte oder vermutete Übertragung von Infektionserregern durch das vermarktete Produkt • kongenitale Anomalien • Lebernekrose • maligne Hypertonie • Lungenfibrose • pulmonale Hypertonie • sklerosierende Syndrome • Krampfanfall • Torsade de pointes • toxische epidermale Nekrolyse • Kammerflimmern • jegliche Hy´s law Fälle

	Die Registrierung schwerwiegender UEs begann zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur Visite der Sicherheits-Nachbeobachtung, d. h. 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation. Jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis, welches bereits in der *Screening*-Periode auftrat, wurde in der medizinischen Vorgeschichte des CRF sowie in der Patientenakte erfasst, insofern die Patienten die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt. Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-130: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzalutamid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
PROSPER	930	226 (24,3)	n. e. [38,4; n. e.]	465	85 (18,3)	n. e. [32,9; n. e.]	0,96 [0,74; 1,23] p = 0,7383
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	206 (22,2)	n. e. [38,4; n. e.]	465	82 (17,6)	n. e. [32,9; n. e.]	0,90 [0,70; 1,17] p = 0,4436

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Insgesamt trat bei 24,3 % (226/930) der Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm und 18,3 % (85/465) der Patienten in der Vergleichsgruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe war statistisch nicht signifikant (HR: 0,96 (95 %-KI [0,74; 1,23]), p = 0,7383).

Bei Betrachtung der progressionsbereinigten Auswertung wiesen 22,2 % der Patienten unter Enzalutamid sowie 17,6 % der Patienten in der Vergleichsgruppe ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, ohne jedoch ebenfalls eine statistische Signifikanz zu erreichen (HR: 0,90 (95 %-KI [0,70; 1,17]), p = 0,4436).

Die Auswertungen zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 entnommen werden. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der folgenden Ereignisse:

- Harnwegsinfektion (PT)
- Rückenschmerzen (PT)
- akutes Nierenversagen (PT)
- Harnretention (PT)

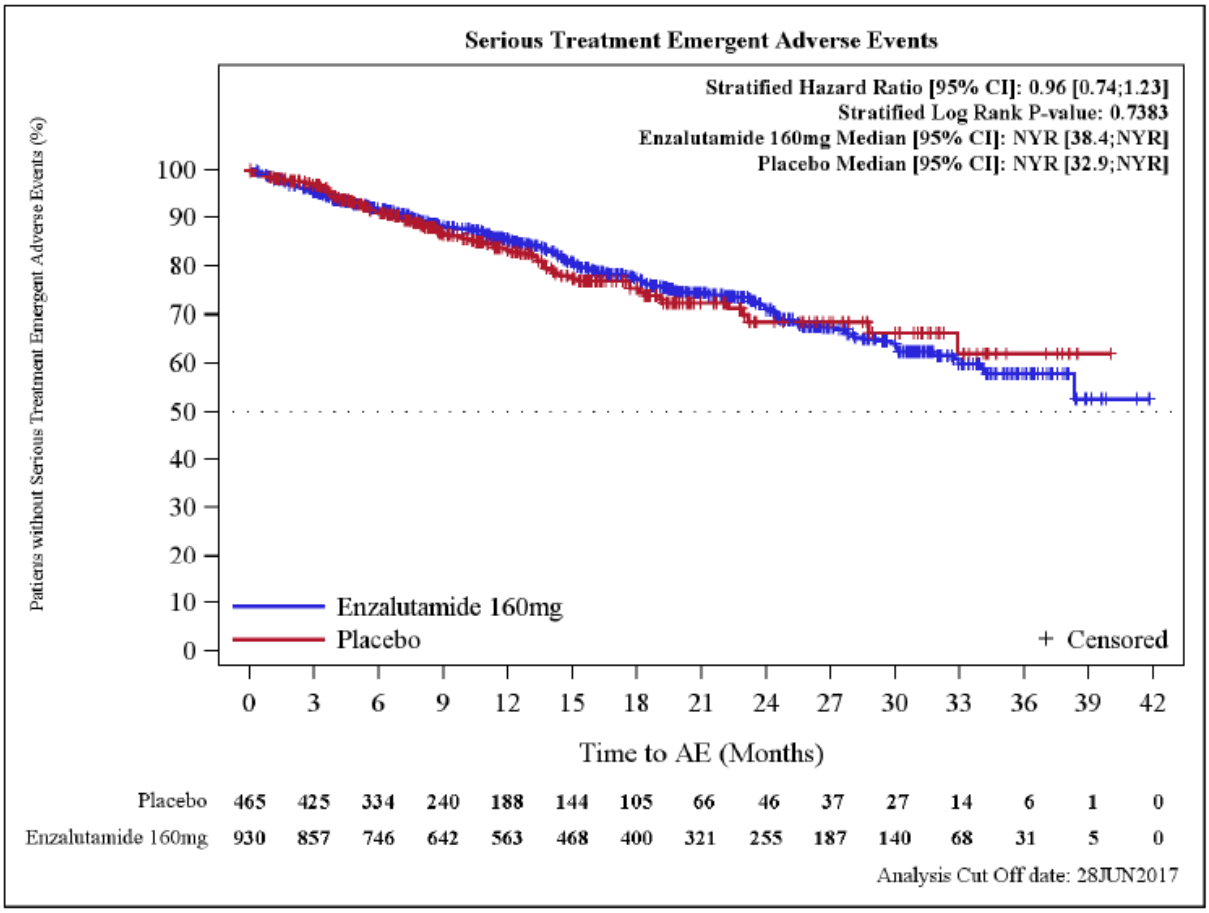

Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

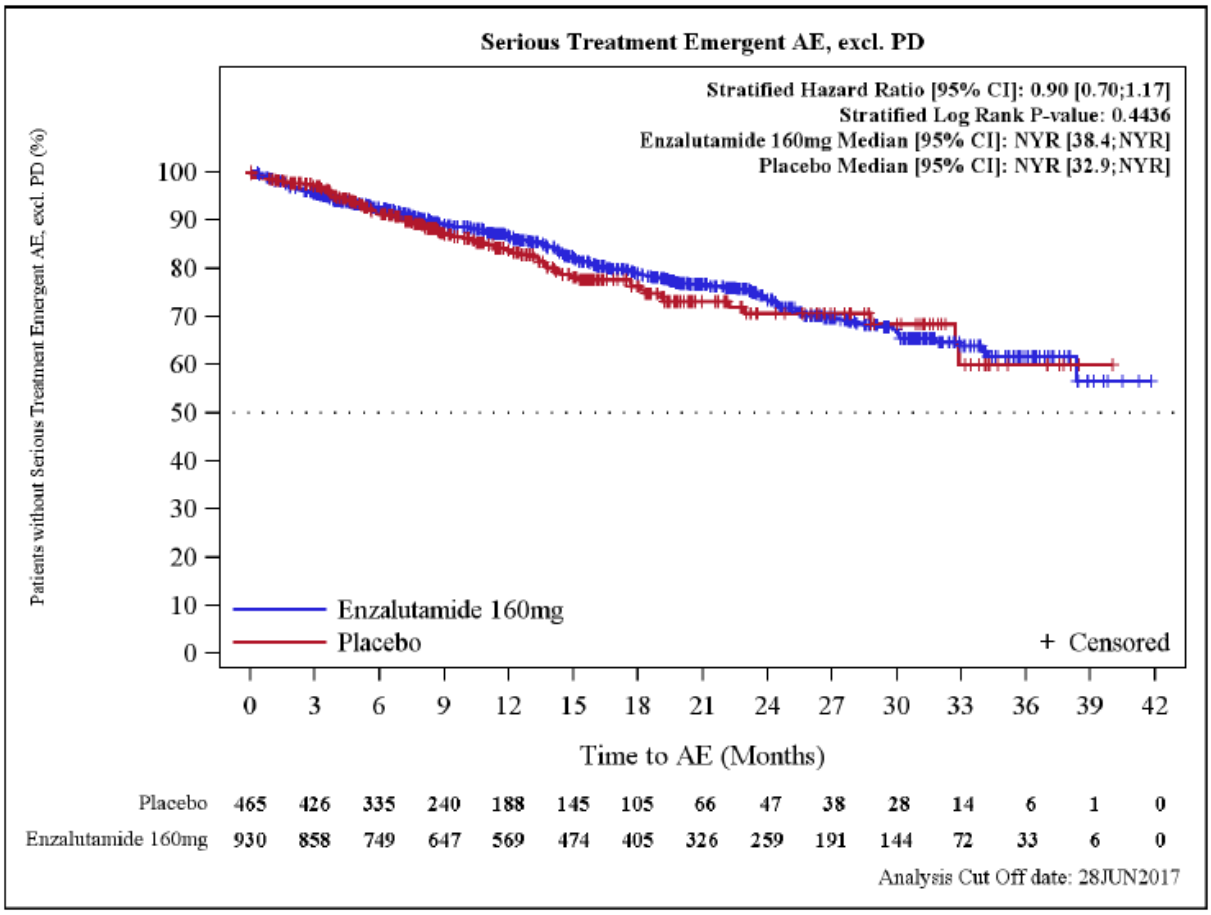

Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.6 Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Als Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen und nicht aufgrund der Krankheitsprogression erfolgte. Diese Unterscheidung wurde vom Prüfarzt vorgenommen und dokumentiert. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt. Für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-133: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzalutamid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse							
PROSPER	930	96 (10,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	35 (7,5)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,70; 1,53] p = 0,8518
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	80 (8,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	31 (6,7)	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,66; 1,52] p = 0,9977

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Zum Zeitpunkt der Analyse brach unter Enzalutamid (96/930; 10,3 %) ein etwas größerer Anteil an Patienten die Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab als in der Vergleichsgruppe (35/465; 7,5 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe konnte insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet werden (HR: 1,04 (95 %-KI [0,70; 1,53]), p = 0,8518).

Auch unter Berücksichtigung einer Progressionsbereinigung ergab sich bei vergleichbarer Ereignisrate (8,6 % vs. 6,7 %) kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR: 1,00 (95 %-KI [0,66; 1,52]), p = 0,9977).

Die Auswertungen zu den Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) können dem Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 entnommen werden. Statistisch signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der folgenden Ereignisse:

- Erkrankung der Niere und der Harnwege (SOC)
- Fatigue (PT)

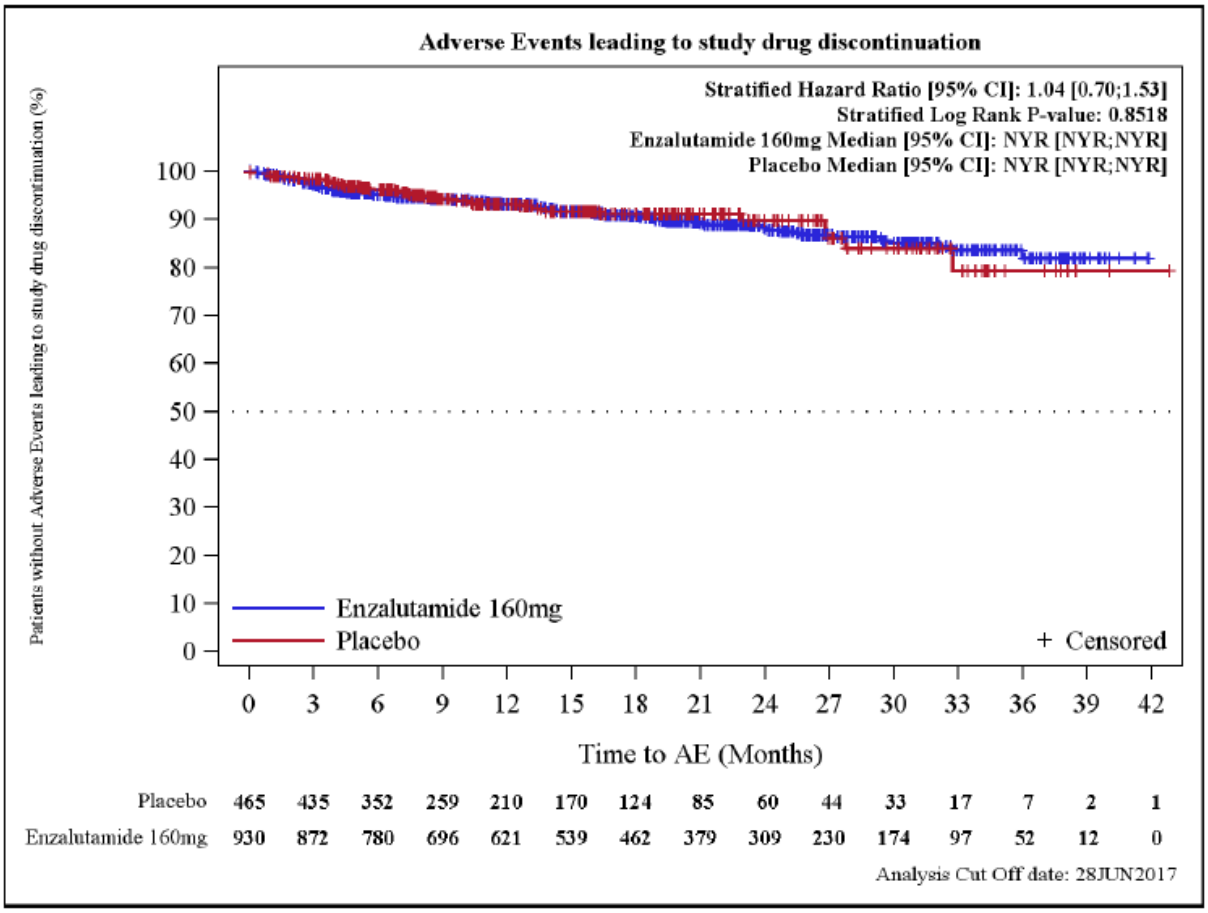

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

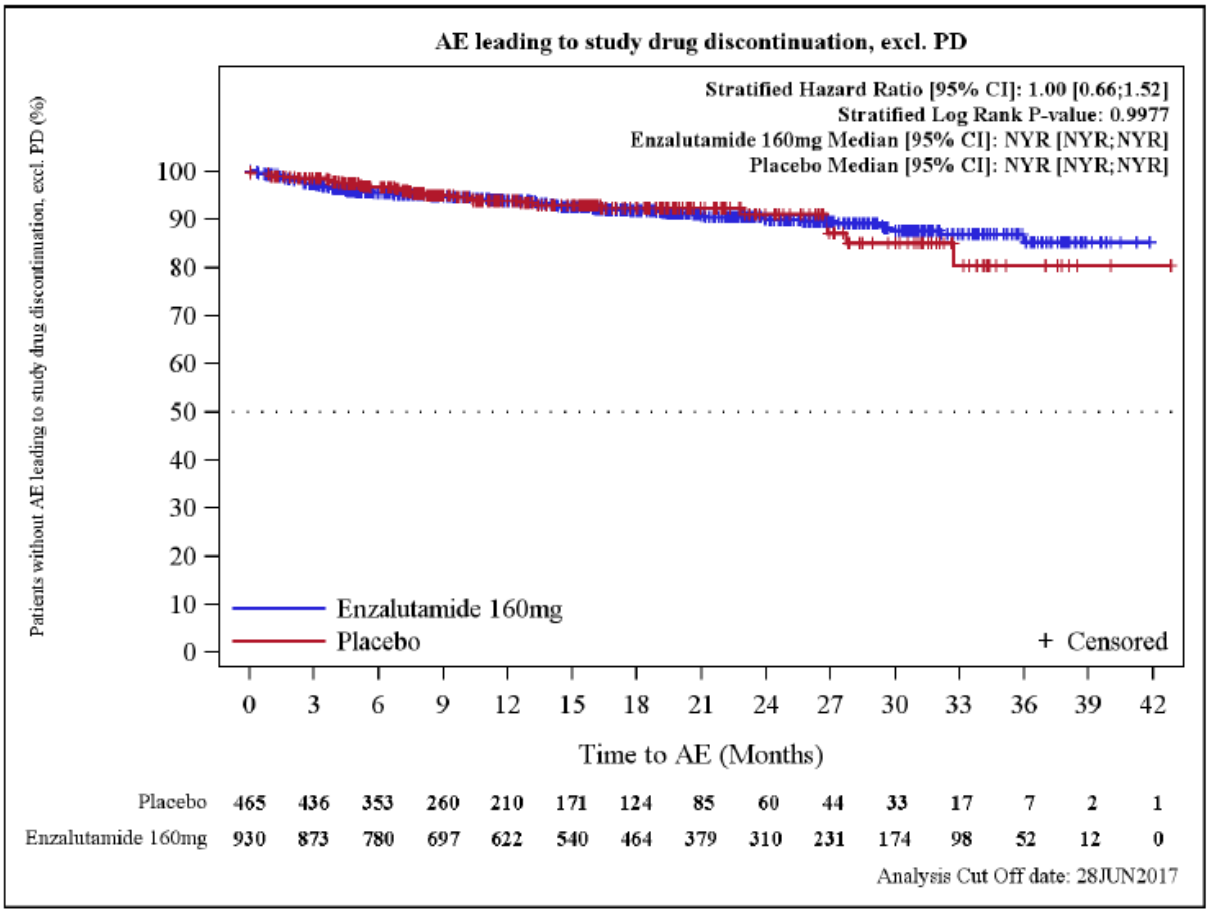

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Progressionsbereinigt“

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4.7 Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-135: Operationalisierung des Endpunkts „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“

Studie	Operationalisierung
PROSPER	Unerwünschte Ereignisse wurden, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, definiert. Alle Todesfälle, die nicht aufgrund einer Krankheitsprogression eintraten oder nicht eine unbekannte Ursache hatten, wurden als Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse erfasst. Da das Gesamtüberleben einer der sekundären Schlüsselendpunkte darstellte, wurden alle Patienten hinsichtlich ihres Überlebensstatus bis zum eintreten des Todes nachverfolgt. Die Informationen bezüglich des Todes (z. B. Datum und primärer Grund) sollten gewonnen und dokumentiert werden. Tödliche Ereignisse (unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen) sollten für die Patienten bis zur Visite der Sicherheits-Nachbeobachtung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet werden. Tödliche Ereignisse, die nach dieser Zeit aufgetreten sind mussten im *Case Report Form* dokumentiert werden, erforderten jedoch keine Meldung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Der Tod war ein Resultat eines unerwünschten Ereignisses und kein unerwünschtes Ereignis an sich. Alle gemeldeten Todesfälle sollten für die Ursache des Todes (sofern bekannt) ein unerwünschtes Ereignis beinhalten. Weitere Angaben zum Endpunkt sowie zur Patientenrelevanz können dem Abschnitt 4.2.5.2 entnommen werden. Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1 beschrieben, fand ebenso für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ eine progressionsbereinigte Auswertung statt. Für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ erfolgte eine Darstellung der *Time-to-Event*-Analysen sowie der Kaplan-Meier-Kurven auf Basis der *Safety*-Population. Berücksichtigt wurde der letzte verfügbare Datenschnitt vom 28.06.2017 unter Verwendung der unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung mit den Studienmedikationen aufgetreten sind (*Treatment-Emergent* UE).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-136: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PROSPER	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie PROSPER wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet.

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Der Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzalutamid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ wurde daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichs-gruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio*[b] [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind							
PROSPER	930	32 (3,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	3 (0,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	3,63 [1,11; 11,93] p = 0,0231
Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind – Progressionsbereinigt							
PROSPER	930	26 (2,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	2 (0,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,10 [0,97; 17,38] p = 0,0382

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate vs. ≥ 6 Monate und vorheriger oder gleichzeitiger Gebrauch von Knochen-zielgerichteter Wirkstoffe: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
c: Der p-Wert basiert auf einem stratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.
KI: Konfidenzintervall; n/N: Anzahl; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Die Auswertungen zu den zum Tod führenden unerwünschten Ereignissen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind, zeigten bedingt durch die längere Beobachtungszeit unter Enzalutamid einen höheren Anteil an Todesfällen (3,4 %) als in der Vergleichsgruppe (0,6 %). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Der Unterschied war statistisch signifikant zuungunsten von Enzalutamid (HR: 3,63 (95 %-KI [1,11; 11,93]) p = 0,0231).

Während sich hinsichtlich der progressionsbereinigten Auswertung auf Basis des Konfidenzintervalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergab, zeigte sich anhand des p-Wertes von p = 0,0382 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid (HR: 4,10 (95 %-KI [0,97; 17,38]).

Betrachtet man sich die ergänzenden Angaben in Tabelle 4-138 zu den in der PROSPER-Studie aufgetretenen Todesfällen, so lassen sich diese Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen erklären und es wird deutlich, dass keine Unterschiede hinsichtlich der Todesfälle aufgrund eines unerwünschten Ereignisses bestehen.

Wie der Tabelle 4-138 entnommen werden kann, tritt der überwiegende Anteil an Todesfällen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind, unter Enzalutamid nach 365 Studientagen auf. Betrachtet man zugleich die mediane Zeit des Metastasen-freien Überlebens (primärer Endpunkt der Studie) in der Vergleichsgruppe mit 14,7 Monaten, so fällt auf, dass zu diesem Zeitpunkt fast 50 % der Patienten in der Vergleichsgruppe aufgrund einer Krankheitsprogression nicht mehr unter Behandlung sind und demnach auch nicht mehr in der Sicherheitsbeobachtung berücksichtigt werden. Die Patienten in der Vergleichsgruppe verstarben demnach unter der Behandlung mit der Folgetherapie aufgrund ihrer Krankheitsprogression.

Bei Betrachtung der Gesamtanzahl aller Todesfälle wird jedoch deutlich, dass insgesamt unter Enzalutamid weniger Todesfälle auftreten (erster Datenschnitt: 11,0 % vs. 13,2 % bzw. zweiter Datenschnitt: 19,7 % vs. 22,2 %), welches sich auch im numerischen Vorteil des Gesamtüberlebens widerspiegelt. Während die Patienten in der Vergleichsgruppe primär aufgrund ihrer Krankheitsprogression versterben (erster Datenschnitt: 5,5 % vs. 9,6 % bzw. zweiter Datenschnitt: 11,1 % vs. 16,7 %), zögert die Behandlung mit Enzalutamid eine Krankheitsprogression signifikant hinaus, sodass die Patienten zu großen Teilen aus anderen Gründen im Verlauf der Studie versterben (erster Datenschnitt: 5,3 % vs. 3,4 % bzw. zweiter Datenschnitt: 7,3 % vs. 4,5 %) und auch ihre Komorbiditäten – basierend auf dem hohen Alter der Patienten (zu Studienbeginn im Durchschnitt 73,8 Jahren (Enzalutamid) bzw. 72,9 Jahre (Vergleichsgruppe)) – eher zum tragen kommen. Gegenüber den Patienten der Vergleichsgruppe verstirbt circa nur die Hälfte aller Patienten unter Enzalutamid an einer Krankheitsprogression.

Darüber hinaus können nur zwei der 32 Todesfälle einer Behandlung mit Enzalutamid zugeordnet werden (generelle Verschlechterung des Gesundheitszustandes, Blutung des Zwölffingerdarmgeschwüres). Der Patient, der an einer generellen Verschlechterung des Gesundheitszustandes verstarb, war bereits 85 Jahre und hatte ein nicht-metastasiertes Prostatakarzinom seit über 19 Jahren. Ungefähr 10 Monate nach Beginn der Studienmedikation mit Enzalutmid hatte der Patient einen unbeobachteten Sturz und entwickelte dauraufolgend eine Desorientierung, Agitation und Halluzinationen, welche behandlungsbedürftigt waren. Sein Zustand verschlechterte sich weiterhin und die Medikation mit Enzalutamid wurde abgebrochen. 15 Tage nach Abbruch der Studienmedikation wurde der Patienten hospitalisiert und verstarb nach weiteren 4 Tagen im Krankenhaus. Der Patient mit der Blutung des Zwölffingerdarmgeschwüres war 70 Jahre und hatte eine neunjährige Vorgeschichte eines nmCRPC. Die Blutung entwickelte sich circa 5 Monate nach Beginn der Enzalutamid-Therapie. Die Enzalutamid-Behandlung wurde temporär unterbrochen, jedoch nie wieder fortgesetzt. Der Patient musste aufgrund einer zweiten Episode einer Blutung des

Zwölffingerdarmgeschwüres hospitalisiert und operiert werden. Der Patienten erfuhr postoperative Komplikationen und verstarb gut zwei Wochen später.

Im Vergleich zu den anderen Enzalutamid-Studien (PREVAIL, AFFIRM) ist der prozentuale Anteil an zu Tode führenden unerwünschten Ereignissen im Enzalutamid-Arm vergleichbar (2,9% vs. 4,2% vs. 3,4%; siehe Tabelle 4-140). Lediglich der prozentuale Anteil an zu Tode führenden UEs in der Placebo-Gruppe scheint in der PROSPER-Studie sehr niedrig zu sein (3,5% vs. 3,8% vs. 0,6%), welches sich anhand des frühen Wechsels auf eine Folgetherapie erklären lässt. Vergleicht man innerhalb der Studien den Anteil an allen Todesfällen, welche auf einer Krankheitsprogression beruhen, so sind diese jeweils in den Studien AFFIRM (89,1 % Enzalutamid vs. 90,6 % Placebo) und PREVAIL (76,4 % Enzalutamid vs. 76,9 % Placebo) zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. In der Studie PROSPER hingegen versterben nur 56,3 % der Patienten unter Enzalutamid an einer Krankheitsprogression, jedoch 75,2 % unter Placebo. Folglich versterben unter Enzalutamid aufgrund der effektiven Verzögerung einer Metastasierung (Faktor 2,5) bzw. Krankheitsprogression fast doppelt so viele Patienten aus anderen Gründen (37,1 % vs. 20,3 %), wodurch sich insbesondere ein erhöhtes Risiko für UEs resultierend aus Komorbiditäten oder dem hohen Alter der Patienten ergibt.

Durch die frühzeitige Krankheitsprogression im Vergleichsarm und dem damit einhergehenden Wechsel auf eine Folgetherapie wurden diese Todesfälle nicht mehr den unerwünschten Ereignissen zugeordnet, da diese außerhalb der *Safety-Reporting-Period* (inklusive 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) auftraten. Im Gegensatz dazu werden bei Enzalutamid durch die wirksame Verzögerung der Krankheitsprogression Todesfälle erfasst, die zum einen aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression auftreten sowie zum anderen aus Komorbiditäten resultieren, die dem hohen Alter der Patienten (Durchschnitt 73,8 Jahre) geschuldet sind. Die schnelle Krankheitsprogression der Patienten im Vergleichsarm sowie die dadurch bedingte unterschiedliche Erfassung von Ereignissen in diesem Endpunkt ermöglichen keine adäquate Aussage, die Rückschlüsse über die Behandlung mit Enzalutamid zulassen.

Die zum Tod führenden unerwünschten Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT), die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind wurden im Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 untersucht. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ergaben sich nicht, woraus sich ebenso kein signifikant unterschiedliches Muster an aufgetretenen Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen erkennen lässt. Elf Todesfälle traten nach kardiovaskulären Ereignissen auf, wobei zu beachten ist, dass sechs dieser Patienten kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte hatten.

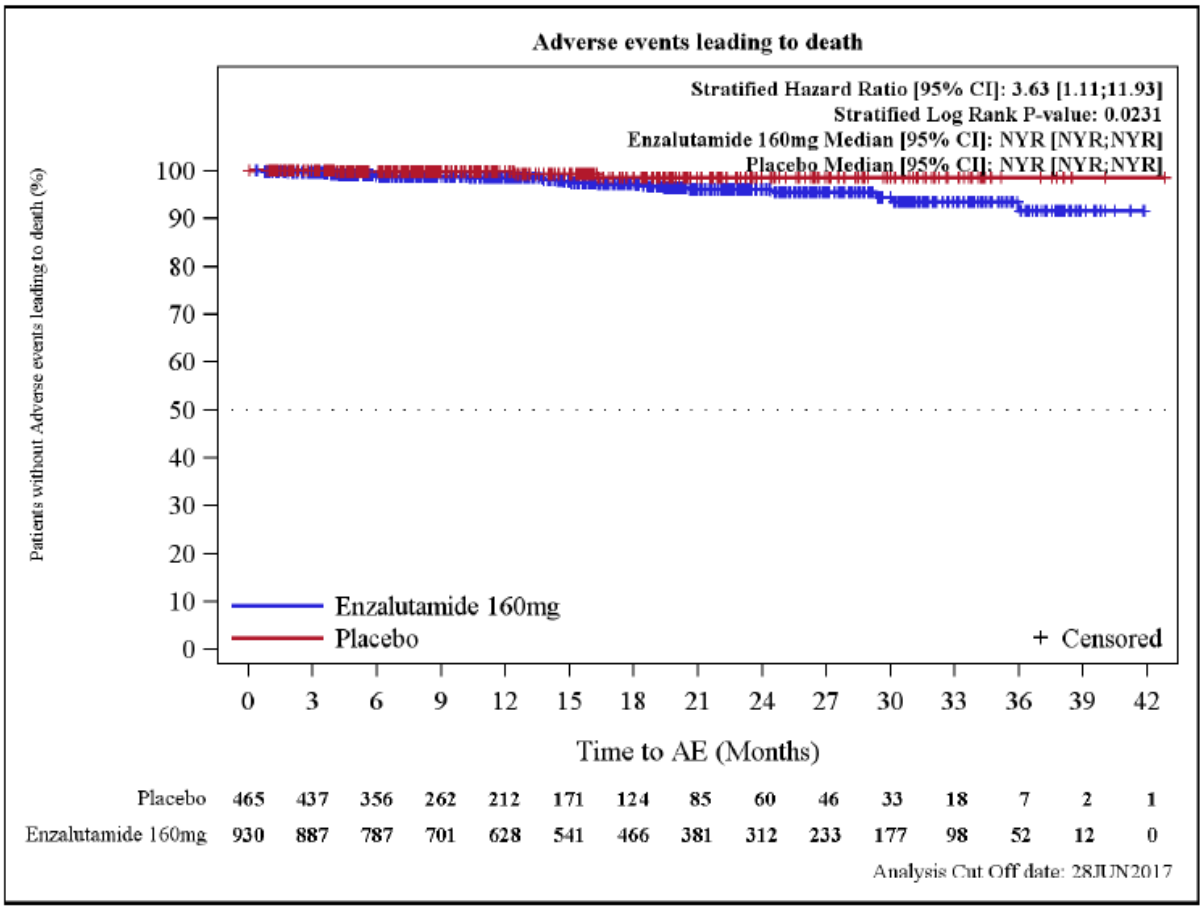

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“

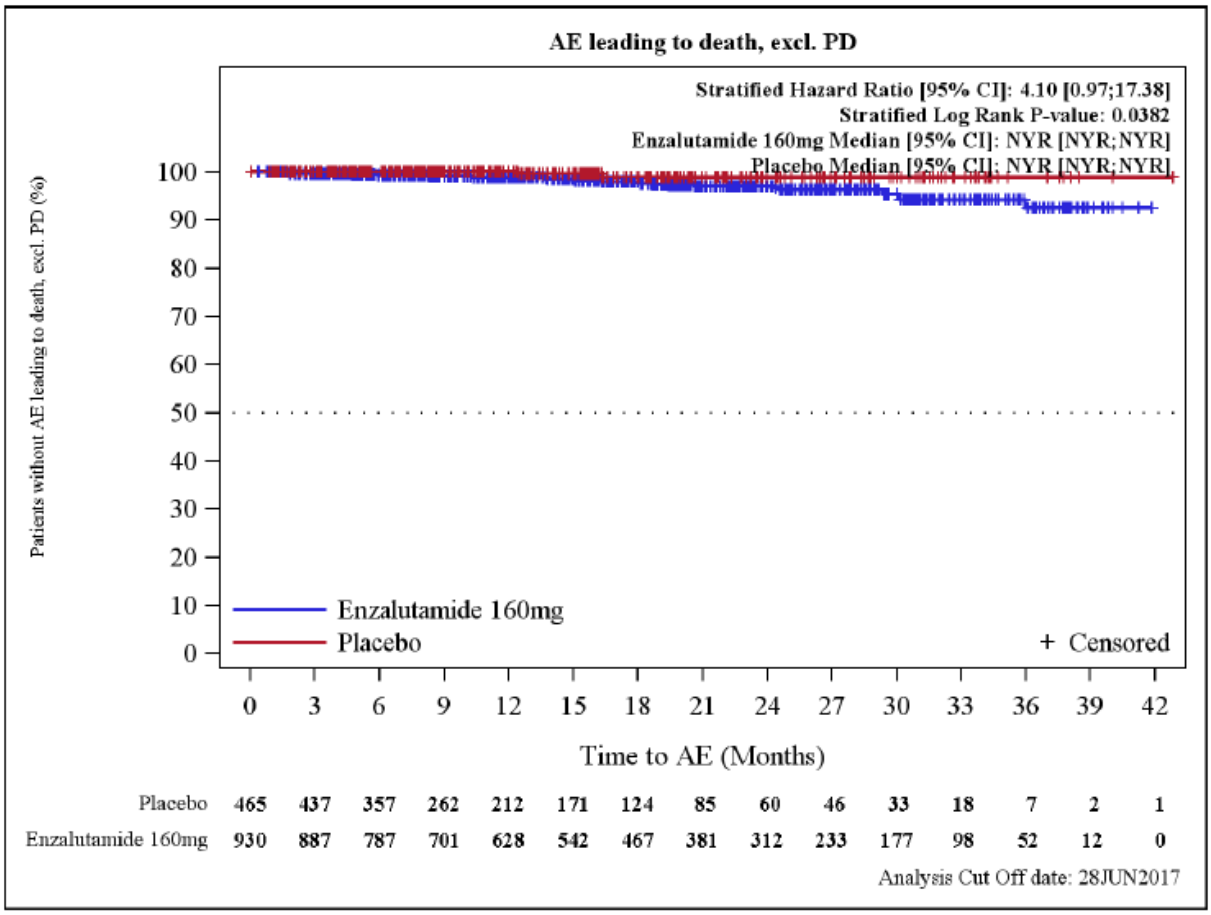

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind – Progressionsbereinigt“

Tabelle 4-138: Ergänzende Angaben zu den aufgetretenen Todesfällen in der Studie PROSPER zum ersten Datenschnitt

Zusammenfassung der Todesfälle	**Enzalutamid n (%)**	**Vergleichsgruppe n (%)**
Gesamtanzahl an Todesfällen	103 (11,0 %)	62 (13,2 %)
Ursache des Todes		
Krankheitsprogression	51 (5,5 %)	45 (9,6 %)
Anderer Grund	49 (5,3 %)	16 (3,4 %)
Unbekannt	3 (0,3 %)	1 (0,2 %)
Nicht berichtet	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Fehlend	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Zum Tod führenden unerwünschten Ereignissen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind		
Gesamt	32 (3,4 %)	3 (0,6 %)
Todesfälle aufgrund von UE innerhalb der ersten 30 Tage	2 (0,2 %)	0 (0,0 %)
Todesfälle aufgrund von UE zwischen Tag 31 – 180	7 (0,8 %)	1 (0,2 %)
Todesfälle aufgrund von UE zwischen Tag 181 – 365	4 (0,5 %)	0 (0,0 %)
Todesfälle aufgrund von UE nach Tag 365	19 (2,4 %)	2 (0,7 %)
n: Anzahl der Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Tabelle 4-139: Ergänzende Angaben zu den aufgetretenen Todesfällen in der Studie PROSPER zum zweiten Datenschnitt

Zusammenfassung der Todesfälle	**Enzalutamid n (%)**	**Vergleichsgruppe n (%)**
Gesamtanzahl an Todesfällen	184 (19,7 %)	104 (22,2 %)
Ursache des Todes		
Krankheitsprogression	104 (11,1 %)	78 (16,7 %)
Anderer Grund	68 (7,3 %)	21 (4,5 %)
Unbekannt	12 (1,3 %)	5 (1,1 %)
Nicht berichtet	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Fehlend	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
n: Anzahl der Ereignisse		

Tabelle 4-140: Vergleich der aufgetretenen Todesfälle in den Studien AFFIRM, PREVAIL und PROSPER [Astellas Pharma GmbH 2013, Astellas Pharma GmbH 2014, Beer 2014, Medivation Inc. 2012, Medivation Inc. 2014, Scher 2012]

Studie **Kriterium**	**AFFIRM** **N = 800 Enzalutamid** **N = 399 Placebo**	**PREVAIL** **N = 871 Enzalutamid** **N = 844 Placebo**	**PROSPER** **N = 930 Enzalutamid** **N = 465 Placebo**
Gesamtanzahl an zum Tode führende unerwünschte Ereignisse			
Enzalutamid	23 (2,9 %)	37 (4,2 %)	32 (3,4 %)
Placebo	14 (3,5 %)	32 (3,8 %)	3 (0,6 %)
Gesamtanzahl an Todesfällen			
Enzalutamid	308 (38,5 %)	266 (30,5 %)	184 (19,7 %)[a]
Placebo	212 (53,1 %)	325 (38,5 %)	104 (22,2 %)[a]
Ursache des Todes			
Krankheitsprogression			
Enzalutamid	274 (34,3 %)	203 (23,3 %)	104 (11,1 %)[a]
Placebo	192 (48,1 %)	250 (29,6 %)	78 (16,7 %)[a]
Anderer Grund			
Enzalutamid	22 (2,8 %)	36 (4,1 %)	68 (7,3 %)[a]
Placebo	13 (3,3 %)	43 (5,1 %)	21 (4,5 %)[a]
Unbekannt			
Enzalutamid	12 (1,5 %)	25 (2,9 %)	12 (1,3 %)[a]
Placebo	7 (1,8 %)	32 (3,8 %)	5 (1,1 %)[a]
Safety-Reporting Period (Median)			
Enzalutamid	9,3 Monate	17,1 Monate	18,0 Monate
Placebo	3,8 Monate	5,4 Monate	11,1 Monate
Alter (Mittelwert)			
Enzalutamid	68,8 Jahre	71,3 Jahre	73,8 Jahre
Placebo	68,6 Jahre	71,2 Jahre	72,9 Jahre
a: basierend auf zweitem Datenschnitt			

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine relevante Studie identifiziert wurde.

Wie detailliert in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Alle Mortalitäts-, Morbiditäts-, gesundheitsbezogene Lebensqualitäts- und Sicherheitsendpunkte wurden a posteriori anhand verschiedener Effektmodifikatoren beurteilt. Diese umfassten die Subgruppen „Alter“ (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), „Region“ (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) und „Krankheitsschwere – *Gleason Score*“ (≤ 7 vs. ≥ 8). Das Subgruppenmerkmal „Geschlecht“ konnte nicht untersucht werden, da die Studienpopulation nur männliche Patienten umfasste.

Die Wahl der Trennpunkte zur Kategorisierung der quantitativen Merkmale wird im Detail in Abschnitt 4.2.5.5 erläutert.

A priori wurden weitere Effektmodifikatoren hinsichtlich ihres Einflusses auf verschiedene Endpunkte (Metastasen-freies Überleben [MFS] sowie unerwünschte Ereignisse) untersucht. Sie sind vollständig in Abschnitt 4.2.5.5 für die Studienpopulation aufgelistet und werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 präsentiert.

Im Folgenden werden zuerst die Interaktions-p-Werte in einer tabellarischen Übersicht ausgewiesen und bei einem positiven Interaktionstest mit einem p-Wert von ≤ 0,05 gemäß aktuellem Methodenpapier 5.0 die Ergebnisse der verschiedenen Subgruppenanalysen im Detail dargestellt. Zudem werden analog zu vorherigen Nutzenbewertungen lediglich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn in mindestens einer dieser Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied besteht und ein relevanter Effekt vorliegt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d, Institut für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017a] Eine Zusammenfassung findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.3.

Meta-Analysen wurden auf Ebene der Subgruppen nicht durchgeführt, da nur eine Studie in diesem Indikationsgebiet vorlag, die den Einschlusskriterien entsprach.

4.3.1.3.2.1 *A priori* definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.1.1 Interaktionstests

Tabelle 4-141: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die *a priori* definierten Subgruppenanalysen (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkte **Subgruppe**	**Metastasen-freies Überleben (MFS)**	**Unerwünschte Ereignisse**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	**Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3**
PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)	0,375	-	-	-
Gebrauch von auf Knochen zielgerichtete Wirkstoffe zu Studienbeginn (ja vs. nein)	0,228	-	-	-
Alter bei Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)	0,094	-	-	-
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) zu Studienbeginn	0,071	-	-	-
Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)	0,155	0,946	0,977	0,931
Gleason Score (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose	0,532	0,943	0,576	0,788
PSA-Wert bei Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)	0,472	-	-	-
LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)	0,771	-	-	-
Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)	0,055	-	-	-
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	-	0,400	0,550	0,550
Body Mass Index (BMI) zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)	-	0,472	0,524	0,468
Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	-	0,146	0,394	0,940
Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung (ja vs. nein)	-	0,408		

Für die Zellen die ein „-“ enthalten, wurde die Subgruppenanalyse nicht a priori definiert und folglich kann auch kein Interaktions-p-Wert ausgewiesen werden.

BMI: *Body Mass Index*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH: Laktatdehydrogenase; MFS: Metastasen-freies Überleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen

4.3.1.3.2.1.2 Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ – *a priori* definierte Subgruppenanalysen – RCT

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
PSA Doubling Time - <6 Months			
n	719	361	
Events	181 (25.2%)	190 (52.6%)	
Censored[1]	538 (74.8%)	171 (47.4%)	
25th Percentile	18.4	6.9	
Median (95% CI)	33.4 (29.6, NR)	14.5 (11.0, 14.8)	
75th Percentile	NR	26.1	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.283 (0.230, 0.348)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 102: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
PSA Doubling Time - >=6 Months			
n	214	107	
Events	38 (17.8%)	38 (35.5%)	
Censored[1]	176 (82.2%)	69 (64.5%)	
25th Percentile	25.9	7.6	
Median (95% CI)	NR (36.6, NR)	25.8 (14.9, 41.0)	
75th Percentile	NR	41.0	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.353 (0.223, 0.558)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 103: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA-Verdopplungszeit ≥ 6 Monate) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline use of a bone targeting agent - Yes			
n	96	49	
Events	23 (24.0%)	19 (38.8%)	
Censored[1]	73 (76.0%)	30 (61.2%)	
25th Percentile	22.0	7.6	
Median (95% CI)	NR (26.7, NR)	19.4 (10.9, 41.0)	
75th Percentile	NR	41.0	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.423 (0.227, 0.787)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 104: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Gebrauch von auf Knochen zielgerichtete Wirkstoffe zu Studienbeginn: ja) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline use of a bone targeting agent - No			
n	837	419	
Events	196 (23.4%)	209 (49.9%)	
Censored[1]	641 (76.6%)	210 (50.1%)	
25th Percentile	18.8	7.2	
Median (95% CI)	36.0 (33.1, NR)	14.7 (11.1, 14.9)	
75th Percentile	NR	30.2	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.288 (0.236, 0.351)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 105: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Gebrauch von auf Knochen zielgerichtete Wirkstoffe zu Studienbeginn: nein) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Age at Baseline <= Median (74 Years)			
n	489	267	
Events	114 (23.3%)	140 (52.4%)	
Censored[1]	375 (76.7%)	127 (47.6%)	
25th Percentile	21.9	5.6	
Median (95% CI)	36.6 (33.1, NR)	11.2 (10.9, 14.7)	
75th Percentile	NR	33.0	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.269 (0.209, 0.346)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 106: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter bei Studienbeginn: ≤ Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Age at Baseline > Median (74 Years)			
n	444	201	
Events	105 (23.6%)	88 (43.8%)	
Censored[1]	339 (76.4%)	113 (56.2%)	
25th Percentile	21.4	7.5	
Median (95% CI)	36.8 (30.2, NR)	18.2 (14.8, 22.0)	
75th Percentile	NR	33.1	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.348 (0.261, 0.464)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 107: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter bei Studienbeginn: > Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
ECOG Performance Status at Baseline=0			
n	747	382	
Events	163 (21.8%)	192 (50.3%)	
Censored[1]	584 (78.2%)	190 (49.7%)	
25th Percentile	22.0	7.2	
Median (95% CI)	36.6 (33.4, NR)	14.7 (14.2, 15.0)	
75th Percentile	NR	30.2	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.273 (0.221, 0.338)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 108: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*ECOG-Performance-Status*: 0) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
ECOG Performance Status at Baseline=1			
n	185	85	
Events	56 (30.3%)	36 (42.4%)	
Censored[1]	129 (69.7%)	49 (57.6%)	
25th Percentile	14.7	7.2	
Median (95% CI)	33.0 (25.8, NR)	14.8 (10.9, 33.1)	
75th Percentile	NR	33.1	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.432 (0.282, 0.661)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 109: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*ECOG-Performance-Status*: 1) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Geographic Region - North America			
n	141	63	
Events	37 (26.2%)	34 (54.0%)	
Censored[1]	104 (73.8%)	29 (46.0%)	
25th Percentile	18.4	7.3	
Median (95% CI)	29.5 (24.0, NR)	14.8 (7.7, 29.2)	
75th Percentile	NR	30.2	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.385 (0.240, 0.617)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 110: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region: Nordamerika) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Geographic Region - Europe			
n	458	232	
Events	95 (20.7%)	113 (48.7%)	
Censored[1]	363 (79.3%)	119 (51.3%)	
25th Percentile	22.5	7.2	
Median (95% CI)	NR (36.0, NR)	14.7 (11.0, 16.4)	
75th Percentile	NR	33.1	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.254 (0.193, 0.335)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 111: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region: Europäische Union) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Geographic Region - Rest of the World			
n	334	173	
Events	87 (26.0%)	81 (46.8%)	
Censored[1]	247 (74.0%)	92 (53.2%)	
25th Percentile	18.3	7.2	
Median (95% CI)	33.0 (29.5, 36.8)	14.7 (11.1, 22.0)	
75th Percentile	NR	29.4	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.331 (0.243, 0.451)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 112: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region: Rest der Welt) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Total Gleason Score at Diagnosis <= 7			
n	512	242	
Events	116 (22.7%)	120 (49.6%)	
Censored[1]	396 (77.3%)	122 (50.4%)	
25th Percentile	22.2	7.2	
Median (95% CI)	36.8 (34.2, NR)	14.9 (12.4, 18.3)	
75th Percentile	NR	33.1	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.285 (0.219, 0.370)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 113: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Gleason Score*: ≤ 7) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Total Gleason Score at Diagnosis >= 8			
n	381	207	
Events	92 (24.1%)	101 (48.8%)	
Censored[1]	289 (75.9%)	106 (51.2%)	
25th Percentile	18.6	7.2	
Median (95% CI)	33.1 (29.4, NR)	14.6 (11.1, 18.2)	
75th Percentile	NR	33.0	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.316 (0.238, 0.420)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 114: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Gleason Score*: ≥ 8) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline PSA value <= Median (10.73 ug/L)			
n	457	243	
Events	86 (18.8%)	105 (43.2%)	
Censored[1]	371 (81.2%)	138 (56.8%)	
25th Percentile	25.7	7.6	
Median (95% CI)	36.6 (33.0, NR)	18.3 (14.8, 22.0)	
75th Percentile	NR	33.1	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.303 (0.227, 0.405)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 115: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA-Wert bei Studienbeginn: ≤ Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline PSA value > Median (10.73 ug/L)			
n	476	224	
Events	133 (27.9%)	123 (54.9%)	
Censored[1]	343 (72.1%)	101 (45.1%)	
25th Percentile	18.2	3.8	
Median (95% CI)	34.2 (29.5, NR)	10.9 (7.7, 14.6)	
75th Percentile	NR	30.2	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.280 (0.218, 0.360)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 116: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA-Wert bei Studienbeginn: > Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline LDH value <= Median (178 U/L)			
n	459	228	
Events	109 (23.7%)	108 (47.4%)	
Censored[1]	350 (76.3%)	120 (52.6%)	
25th Percentile	21.6	7.4	
Median (95% CI)	36.0 (33.1, NR)	14.8 (11.0, 18.1)	
75th Percentile	NR	29.4	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.299 (0.228, 0.392)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 117: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (LDH-Wert zu Studienbeginn: ≤ Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline LDH value > Median (178 U/L)			
n	451	233	
Events	103 (22.8%)	119 (51.1%)	
Censored[1]	348 (77.2%)	114 (48.9%)	
25th Percentile	21.9	6.9	
Median (95% CI)	NR (32.8, NR)	14.7 (11.1, 16.4)	
75th Percentile	NR	33.1	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.288 (0.220, 0.376)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 118: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (LDH-Wert zu Studienbeginn: > Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline Hemoglobin value <= Median (134 g/L)			
n	475	238	
Events	126 (26.5%)	102 (42.9%)	
Censored[1]	349 (73.5%)	136 (57.1%)	
25th Percentile	18.5	7.3	
Median (95% CI)	33.1 (29.5, 36.6)	14.8 (11.1, 18.2)	
75th Percentile	NR	NR	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.343 (0.262, 0.448)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 119: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn: ≤ Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Table 14.2.1.2
Metastasis-Free Survival - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(ITT Population)

MFS (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=933)	Placebo (N=468)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline Hemoglobin value > Median (134 g/L)			
n	458	229	
Events	93 (20.3%)	126 (55.0%)	
Censored[1]	365 (79.7%)	103 (45.0%)	
25th Percentile	22.1	7.2	
Median (95% CI)	NR (NR, NR)	14.7 (11.1, 16.7)	
75th Percentile	NR	30.2	
Hazard Ratio (95% CI) [2]			0.254 (0.194, 0.333)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
NR=Not Reached.
[1]: Patients who were not known to have had an MFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to initiation of cytotoxic chemotherapy, abiraterone acetate, nonradioactive bone targeting agent, radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, or two or more consecutive missed tumor assessments. Patients who were randomized but later confirmed to have metastatic disease before randomization are censored on date of randomization.
[2]: Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) and is relative to placebo with < 1 favoring Enzalutamide.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.3

Abbildung 120: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn: > Median) für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

Subgroup	Number of Patients Enzalutamide / Placebo	Number of Events Enzalutamide / Placebo	Hazard Ratio for MFS	(95% CI)
All Patients	933 / 468	219 / 228		0.30 (0.25-0.36)
PSA doubling time < 6 months	719 / 361	181 / 190		0.28 (0.23-0.35)
PSA doubling time >= 6 months	214 / 107	38 / 38		0.35 (0.22-0.56)
Geographic Region - North America	141 / 63	37 / 34		0.38 (0.24-0.62)
Geographic Region - European Union	458 / 232	95 / 113		0.25 (0.19-0.34)
Geographic Region - Rest of the World	334 / 173	87 / 81		0.33 (0.24-0.45)
Age at Baseline <= Median (74 Years)	489 / 267	114 / 140		0.27 (0.21-0.35)
Age at Baseline > Median (74 Years)	444 / 201	105 / 88		0.35 (0.26-0.46)
ECOG Performance Status at Baseline=0	747 / 382	163 / 192		0.27 (0.22-0.34)
ECOG Performance Status at Baseline=1	185 / 85	56 / 36		0.43 (0.28-0.66)
Total Gleason Score at Diagnosis <= 7	512 / 242	116 / 120		0.28 (0.22-0.37)
Total Gleason Score at Diagnosis >= 8	381 / 207	92 / 101		0.32 (0.24-0.42)
Baseline PSA Value (ng/mL) <= Median (10.73)	457 / 243	86 / 105		0.30 (0.23-0.40)
Baseline PSA Value (ng/mL) > Median (10.73)	476 / 224	133 / 123		0.28 (0.22-0.36)
Baseline LDH Value (U/L) <= Median (178)	459 / 228	109 / 108		0.30 (0.23-0.39)
Baseline LDH Value (U/L) > Median (178)	451 / 233	103 / 119		0.29 (0.22-0.38)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) <= Median (134)	475 / 238	126 / 102		0.34 (0.26-0.45)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) > Median (134)	458 / 229	93 / 126		0.25 (0.19-0.33)
Baseline Use of Bone Targeting Agent - Yes	96 / 49	23 / 19		0.42 (0.23-0.79)
Baseline Use of Bone Targeting Agent - No	837 / 419	196 / 209		0.29 (0.24-0.35)

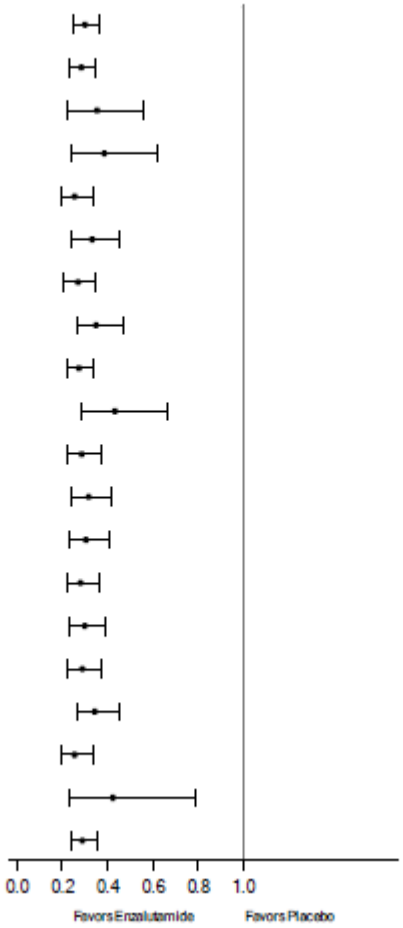

Abbildung 121: *Forest-Plot* der im klinischen Studienbericht dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

4.3.1.3.2.1.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – *a priori* definierte Subgruppenanalysen – RCT

Table 14.3.1.2.6.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term By Treatment Day of Onset Cut Point: 1 - 30 Days, 1 - 180 Days, 1 - 365 Days and All with at Least 5% Preferred Term Reported in Either Group
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=930)				Placebo (N=465)			
	1 - 30	1 - 180	1 - 365	All	1 - 30	1 - 180	1 - 365	All
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	468 (50.3%)	692 (74.4%)	758 (81.5%)	808 (86.9%)	180 (38.7%)	289 (62.2%)	339 (72.9%)	360 (77.4%)
Gastrointestinal disorders	144 (15.5%)	246 (26.5%)	297 (31.9%)	352 (37.8%)	63 (13.5%)	102 (21.9%)	126 (27.1%)	148 (31.8%)
Constipation	14 (1.5%)	41 (4.4%)	63 (6.8%)	85 (9.1%)	6 (1.3%)	14 (3.0%)	20 (4.3%)	32 (6.9%)
Diarrhoea	41 (4.4%)	65 (7.0%)	77 (8.3%)	91 (9.8%)	19 (4.1%)	35 (7.5%)	40 (8.6%)	45 (9.7%)
Nausea	51 (5.5%)	78 (8.4%)	91 (9.8%)	106 (11.4%)	17 (3.7%)	29 (6.2%)	35 (7.5%)	40 (8.6%)
General disorders and administration site conditions	188 (20.2%)	334 (35.9%)	383 (41.2%)	440 (47.3%)	42 (9.0%)	91 (19.6%)	115 (24.7%)	131 (28.2%)
Asthenia	22 (2.4%)	55 (5.9%)	68 (7.3%)	82 (8.8%)	7 (1.5%)	19 (4.1%)	24 (5.2%)	28 (6.0%)
Fatigue	149 (16.0%)	244 (26.2%)	274 (29.5%)	303 (32.6%)	28 (6.0%)	49 (10.5%)	58 (12.5%)	64 (13.8%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Adverse event grades are evaluated based on NCI-CTCAE (version 4.03).
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.

Abbildung 122: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum [≤ 60 Tage, ≤ 180 Tage, ≤ 365 Tage, > 365 Tage]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.7.1
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Age Group: < 65 Years vs. >= 65 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=930)		Placebo (N=465)		Total (N=1395)	
System Organ Class Preferred Term	<65 Years (n=121)	>=65 Years (n=809)	<65 Years (n=69)	>=65 Years (n=396)	<65 Years (n=190)	>=65 Years (n=1205)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	98 (81.0%)	710 (87.8%)	53 (76.8%)	307 (77.5%)	151 (79.5%)	1017 (84.4%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (1.7%)	46 (5.7%)	2 (2.9%)	20 (5.1%)	4 (2.1%)	66 (5.5%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 123: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.7.2
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Age Group: < 75 Years vs. >= 75 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=930)		Placebo (N=465)		Total (N=1395)	
System Organ Class Preferred Term	<75 Years (n=488)	>=75 Years (n=442)	<75 Years (n=266)	>=75 Years (n=199)	<75 Years (n=754)	>=75 Years (n=641)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	413 (84.6%)	395 (89.4%)	208 (78.2%)	152 (76.4%)	621 (82.4%)	547 (85.3%)
Blood and lymphatic system disorders	17 (3.5%)	31 (7.0%)	6 (2.3%)	16 (8.0%)	23 (3.1%)	47 (7.3%)
Anaemia	10 (2.0%)	21 (4.8%)	4 (1.5%)	13 (6.5%)	14 (1.9%)	34 (5.3%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 124: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.7.3
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Baseline BMI Category: <= Median vs. > Median
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=930) <=MEDIAN (n=456)	 >MEDIAN (n=472)	Placebo (N=465) <=MEDIAN (n=239)	 >MEDIAN (n=225)	Total (N=1395) <=MEDIAN (n=695)	 >MEDIAN (n=697)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	387 (84.9%)	420 (89.0%)	175 (73.2%)	185 (82.2%)	562 (80.9%)	605 (86.8%)
Blood and lymphatic system disorders	23 (5.0%)	25 (5.3%)	14 (5.9%)	8 (3.6%)	37 (5.3%)	33 (4.7%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Patients missing a baseline BMI value are not included in the analysis.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 125: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Body Mass Index* (BMI) zu Studienbeginn [≤ Median vs. > Median]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.7.4
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Geographic Region: North America vs. European Union vs. Rest of the World
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=930) North America (n=141)	 Europe (n=456)	 Rest of the World (n=333)	Placebo (N=465) North America (n=63)	 Europe (n=229)	 Rest of the World (n=173)	Total (N=1395) North America (n=204)	 Europe (n=685)	 Rest of the World (n=506)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	129 (91.5%)	389 (85.3%)	290 (87.1%)	54 (85.7%)	171 (74.7%)	135 (78.0%)	183 (89.7%)	560 (81.8%)	425 (84.0%)
Blood and lymphatic system disorders	8 (5.7%)	21 (4.6%)	19 (5.7%)	6 (9.5%)	6 (2.6%)	10 (5.8%)	14 (6.9%)	27 (3.9%)	29 (5.7%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 126: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.7.5
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By History of Cardiovascular Disease: Yes vs. No
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=930)		Placebo (N=465)		Total (N=1395)	
System Organ Class Preferred Term	Yes (n=191)	No (n=739)	Yes (n=94)	No (n=371)	Yes (n=285)	No (n=1110)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	171 (89.5%)	637 (86.2%)	74 (78.7%)	286 (77.1%)	245 (86.0%)	923 (83.2%)
Blood and lymphatic system disorders	16 (8.4%)	32 (4.3%)	6 (6.4%)	16 (4.3%)	22 (7.7%)	48 (4.3%)
Anaemia	10 (5.2%)	21 (2.8%)	6 (6.4%)	11 (3.0%)	16 (5.6%)	32 (2.9%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 127: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung [ja vs. nein]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

4.3.1.3.2.1.4 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ – *a priori* definierte Subgruppenanalysen – RCT

Table 14.3.1.3.6
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Treatment Day of Onset: 1 - 30 Days, 1 - 180 Days, 1 - 365 Days and All
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=930)				Placebo (N=465)			
	1 - 30	1 - 180	1 - 365	All	1 - 30	1 - 180	1 - 365	All
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	37 (4.0%)	135 (14.5%)	193 (20.8%)	292 (31.4%)	12 (2.6%)	51 (11.0%)	79 (17.0%)	109 (23.4%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.1%)	6 (0.6%)	10 (1.1%)	17 (1.8%)	0 (0.0%)	3 (0.6%)	4 (0.9%)	7 (1.5%)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	9 (1.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)	6 (1.3%)
Granulocytopenia	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemolytic anaemia	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Iron deficiency anaemia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Leukocytosis	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Leukopenia	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Neutropenia	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	4 (0.4%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Thrombocytopenia	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1.

Abbildung 128: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum [≤ 60 Tage, ≤ 180 Tage, ≤ 365 Tage, > 365 Tage]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.7.1
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Age Group: < 65 Years vs. >= 65 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=930)		Placebo (N=465)		Total (N=1395)	
System Organ Class Preferred Term	<65 Years (n=121)	>=65 Years (n=809)	<65 Years (n=69)	>=65 Years (n=396)	<65 Years (n=190)	>=65 Years (n=1205)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	27 (22.3%)	265 (32.8%)	8 (11.6%)	101 (25.5%)	35 (18.4%)	366 (30.4%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.8%)	16 (2.0%)	0 (0.0%)	7 (1.8%)	1 (0.5%)	23 (1.9%)
Anaemia	1 (0.8%)	8 (1.0%)	0 (0.0%)	6 (1.5%)	1 (0.5%)	14 (1.2%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 129: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.7.2
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Age Group: < 75 Years vs. >= 75 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=930)		Placebo (N=465)		Total (N=1395)	
System Organ Class Preferred Term	<75 Years (n=488)	>=75 Years (n=442)	<75 Years (n=266)	>=75 Years (n=199)	<75 Years (n=754)	>=75 Years (n=641)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	132 (27.0%)	160 (36.2%)	51 (19.2%)	58 (29.1%)	183 (24.3%)	218 (34.0%)
Blood and lymphatic system disorders	7 (1.4%)	10 (2.3%)	1 (0.4%)	6 (3.0%)	8 (1.1%)	16 (2.5%)
Anaemia	3 (0.6%)	6 (1.4%)	0 (0.0%)	6 (3.0%)	3 (0.4%)	12 (1.9%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 130: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.7.3
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Baseline BMI Category: <= Median vs. > Median
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=930)		Placebo (N=465)		Total (N=1395)	
System Organ Class Preferred Term	<=MEDIAN (n=456)	>MEDIAN (n=472)	<=MEDIAN (n=239)	>MEDIAN (n=225)	<=MEDIAN (n=695)	>MEDIAN (n=697)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	132 (28.9%)	160 (33.9%)	56 (23.4%)	53 (23.6%)	188 (27.1%)	213 (30.6%)
Blood and lymphatic system disorders	8 (1.8%)	9 (1.9%)	4 (1.7%)	3 (1.3%)	12 (1.7%)	12 (1.7%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Patients missing a baseline BMI value are not included in the analysis.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 131: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Body Mass Index* (BMI) zu Studienbeginn [≤ Median vs. > Median]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.7.4
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Geographic Region: North America vs. European Union vs. Rest of the World
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=930)			Placebo (N=465)			Total (N=1395)		
System Organ Class Preferred Term	North America (n=141)	Europe (n=456)	Rest of the World (n=333)	North America (n=63)	Europe (n=229)	Rest of the World (n=173)	North America (n=204)	Europe (n=685)	Rest of the World (n=506)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	38 (27.0%)	143 (31.4%)	111 (33.3%)	16 (25.4%)	50 (21.8%)	43 (24.9%)	54 (26.5%)	193 (28.2%)	154 (30.4%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 132: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region [Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.7.5
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By History of Cardiovascular Disease: Yes vs. No
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=930)		Placebo (N=465)		Total (N=1395)	
System Organ Class Preferred Term	Yes (n=191)	No (n=739)	Yes (n=94)	No (n=371)	Yes (n=285)	No (n=1110)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	79 (41.4%)	213 (28.8%)	29 (30.9%)	80 (21.6%)	108 (37.9%)	293 (26.4%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (1.6%)	14 (1.9%)	2 (2.1%)	5 (1.3%)	5 (1.8%)	19 (1.7%)
Anaemia	2 (1.0%)	7 (0.9%)	2 (2.1%)	4 (1.1%)	4 (1.4%)	11 (1.0%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 133: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung [ja vs. nein]) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“

4.3.1.3.2.1.5 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – *a priori* definierte Subgruppenanalysen – RCT

Table 14.3.2.1.7
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Treatment Day of Onset: 1 - 30 Days, 1 - 180 Days, 1 - 365 Days and All
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=930)				Placebo (N=465)			
	1 - 30	1 - 180	1 - 365	All	1 - 30	1 - 180	1 - 365	All
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	14 (1.5%)	73 (7.8%)	120 (12.9%)	226 (24.3%)	8 (1.7%)	37 (8.0%)	61 (13.1%)	85 (18.3%)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)	8 (0.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Anaemia	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	5 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)
Anaemia macrocytic	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Haemolytic anaemia	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Thrombocytopenia	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Cardiac disorders	1 (0.1%)	14 (1.5%)	20 (2.2%)	45 (4.8%)	1 (0.2%)	3 (0.6%)	6 (1.3%)	11 (2.4%)
Acute coronary syndrome	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
Acute myocardial infarction	1 (0.1%)	1 (0.1%)	4 (0.4%)	6 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)
Angina pectoris	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall at each study day window are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1.

Abbildung 134: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum [≤ 60 Tage, ≤ 180 Tage, ≤ 365 Tage, > 365 Tage]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.1.8.1
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Age Group: < 65 Years vs. >= 65 Years
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=930) <65 Years (n=121)	 >=65 Years (n=809)	Placebo (N=465) <65 Years (n=69)	 >=65 Years (n=396)	Total (N=1395) <65 Years (n=190)	 >=65 Years (n=1205)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	21 (17.4%)	205 (25.3%)	6 (8.7%)	79 (19.9%)	27 (14.2%)	284 (23.6%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.8%)	7 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	8 (0.7%)
Anaemia	1 (0.8%)	4 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.5%)	5 (0.4%)
Anaemia macrocytic	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 135: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.1.8.2
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Age Group: < 75 Years vs. >= 75 Years
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=930) <75 Years (n=488)	 >=75 Years (n=442)	Placebo (N=465) <75 Years (n=266)	 >=75 Years (n=199)	Total (N=1395) <75 Years (n=754)	 >=75 Years (n=641)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	103 (21.1%)	123 (27.8%)	36 (13.5%)	49 (24.6%)	139 (18.4%)	172 (26.8%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.4%)	6 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	2 (0.3%)	7 (1.1%)
Anaemia	1 (0.2%)	4 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1 (0.1%)	5 (0.8%)
Anaemia macrocytic	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 136: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter [< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.1.8.3
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Baseline BMI Category: <= Median vs. > Median
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=930) <=MEDIAN (n=456)	 >MEDIAN (n=472)	Placebo (N=465) <=MEDIAN (n=239)	 >MEDIAN (n=225)	Total (N=1395) <=MEDIAN (n=695)	 >MEDIAN (n=697)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	101 (22.1%)	125 (26.5%)	43 (18.0%)	42 (18.7%)	144 (20.7%)	167 (24.0%)
Blood and lymphatic system disorders	3 (0.7%)	5 (1.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (0.6%)	5 (0.7%)
Anaemia	2 (0.4%)	3 (0.6%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1
Patients missing a baseline BMI value are not included in the analysis.

Abbildung 137: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Body Mass Index* (BMI) zu Studienbeginn [≤ Median vs. > Median]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.1.8.4
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Geographic Region: North America vs. European Union vs. Rest of the World
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=930) North America (n=141)	 Europe (n=456)	 Rest of the World (n=333)	Placebo (N=465) North America (n=63)	 Europe (n=229)	 Rest of the World (n=173)	Total (N=1395) North America (n=204)	 Europe (n=685)	 Rest of the World (n=506)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	21 (14.9%)	117 (25.7%)	88 (26.4%)	9 (14.3%)	42 (18.3%)	34 (19.7%)	30 (14.7%)	159 (23.2%)	122 (24.1%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 138: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.1.8.5
Treatment-Emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By History of Cardiovascular Disease: Yes vs. No
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=930)		Placebo (N=465)		Total (N=1395)	
System Organ Class Preferred Term	Yes (n=191)	No (n=739)	Yes (n=94)	No (n=371)	Yes (n=285)	No (n=1110)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	62 (32.5%)	164 (22.2%)	22 (23.4%)	63 (17.0%)	84 (29.5%)	227 (20.5%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.5%)	7 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (0.4%)	8 (0.7%)
Anaemia	0 (0.0%)	5 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	6 (0.5%)
Anaemia macrocytic	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)

The analysis data cutoff date is 28JUN2017.
Note: Patients with multiple events for a given SOC, preferred term or overall are counted once only for each category.
Events are sorted by system organ class and then by preferred term alphabetically.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 139: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung [ja vs. nein]) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

4.3.1.3.2.2 A posteriori definierte Subgruppenanalysen – RCT

4.3.1.3.2.2.1 Interaktionstests

Tabelle 4-142: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen zu den Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
Mortalität			
Gesamtüberleben – erster Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)	0,264	0,777	0,973
Gesamtüberleben – zweiter Datenschnitt (*Time-to-Event*-Analyse)	0,220	0,247	0,878
Morbidität			
Metastasen-freies Überleben (MFS) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,094	0,155	0,532
Zeit bis zur PSA-Progression (*Time-to-Event*-Analyse)	0,100	**0,004**	0,828
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 % (Dichotome-Analyse)	RR = 0,588 OR = 0,548 ARR = 0,829	RR = 0,105 OR = 0,089 **ARR = 0,046**[b]	RR = 0,912 OR = 0,224 ARR = 0,617
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 90 % (Dichotome-Analyse)	RR = 0,848 OR = 0,857 ARR = 0,866	RR = n. b. OR = 0,086 ARR = n. b.	RR = n. b. OR = 1,000 ARR = n. b.
PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr nachweisbare Level (Dichotome-Analyse)	RR = n. b. OR = 1,000 **ARR = 0,003**[a, b]	RR = n. b. OR = 1,000 **ARR = 0,001**[a, b]	RR = n. b. OR = 1,000 **ARR = 0,041**[a, b]
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (*Time-to-Event*-Analyse)	0,113	**0,022**	0,218
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle (*Time-to-Event*-Analyse)	0,085	**0,011**	0,220
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (*Time-to-Event*-Analyse)	0,938	**0,019**	0,586
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse Chemotherapie-freies Überleben (*Time-to-Event*-Analyse)	0,142	0,067	0,361

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Schmerzprogression (*Time-to-Event*-Analyse)	0,357	0,092	0,551
Zeit bis zur anhaltenden Schmerzprogression (*Time-to-Event*-Analyse)	0,682	0,295	0,729
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) (BPI-SF Frage 3) in Woche 97 (MMRM-Modell)	0,282	0,242	0,679
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9) in Woche 97 (MMRM-Modell)	0,082	0,078	0,765
Mittlere Schmerzintensität (*Mean pain intensity score*) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 97 (MMRM-Modell)	0,135	0,194	0,697
Fatigue (FACT-P – "*I have a lack of energy*") in Woche 97 (MMRM-Modell)	0,520	0,595	0,552
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 Punkte (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,022**	0,370	0,164
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 Punkte (*Time-to-Event*-Analyse)	0,108	0,109	0,171
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte (*Time-to-Event*-Analyse)	0,055	0,170	0,211
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte (*Time-to-Event*-Analyse)	0,151	0,254	0,332
EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 9 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,290	0,587	0,187
EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,961	0,631	0,178
EORTC QLQ-PR25 – Darmbeschwerden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 4 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,303	0,408	0,248

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
EORTC QLQ-PR25 – Darmbeschwerden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 4 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,469	0,785	0,387
EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 6 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,824	0,950	0,659
EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,387	0,567	**0,018**
EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 15 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,339	0,533	0,782
EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 15 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,496	0,788	0,831

a: Eine detaillierte Darstellung der Interaktionen entfällt, da die einzelnen Subgruppenergebnisse aufgrund von null Ereignissen in einem Behandlungsarm nicht berechenbar waren.

b: Der Beleg für Effektmodifikation beruht auf einem instabilen Modell. Die p-Werte sind deshalb nur von geringer Aussagekraft.

ARR: Absolute Risikoreduktion; BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale*; MFS: Metastasen-freies Überleben; MMRM: *Mixed Model for Repeated Measurement*; n. b.: nicht berechenbar; OR: *Odds Ratio*; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RR: Relatives Risiko

Tabelle 4-143: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen zu den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,710	0,931	0,138
FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,936	0,714	0,303
FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,810	0,700	0,303
FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,761	0,527	0,424
FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,889	0,341	0,534
FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,228	0,802	0,821
FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,077	0,591	0,243
FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,151	0,127	**0,024**
FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,491	0,747	0,758
FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,229	0,450	0,883
FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,110	0,177	0,148

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,109	0,147	0,309
FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,271	0,719	0,822
FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,232	0,723	0,585
EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,956	0,264	0,427
EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,959	0,211	0,638
EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,010**	0,789	0,804
EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 12 Punkte) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,131	0,956	0,426

FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*)

Tabelle 4-144: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER für die a posteriori definierten Subgruppenanalysen zu den Sicherheitsendpunkten

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse (*Time-to-Event*-Analyse)	0,146	0,946	0,943
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Konvulsionen (*Time-to-Event*-Analyse)	0,999	1,000	0,999
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – Neutropenie (*Time-to-Event*-Analyse)	0,993	1,000	1,000
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen (*Time-to-Event*-Analyse)	0,971	0,836	0,337
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie (*Time-to-Event*-Analyse)	0,726	0,056	0,207
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung (*Time-to-Event*-Analyse)	0,621	0,933	0,480
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse (*Time-to-Event*-Analyse)	0,116	0,682	0,478
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (*Time-to-Event*-Analyse)	1,000	1,000	1,000
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,671	0,948	0,989
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,081	0,715	0,962

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,399	0,267	0,787
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,192	0,426	0,426
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,244	0,418	0,652
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gefäßerkrankung (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,560	0,138	0,187
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,260	0,827	0,989
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,264	0,284	**0,033**
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	**0,006**	0,895	0,337
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Gewichtsabnahme (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,352	0,462	0,513
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Appetitabnahme (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,747	0,975	0,618
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Schwindelgefühl (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,750	0,572	0,468
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Kopfschmerz (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,643	0,711	0,872
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hämaturie (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,945	0,466	0,782

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,523	0,349	0,863
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hitzewallung (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,971	0,065	0,291
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hypertonie (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,565	0,063	0,270
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,128	0,900	**0,038**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,819	0,905	0,592
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Rückenschmerzen (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,996	1,000	0,995
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Akutes Nierenversagen (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,879	1,000	0,951
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Akutes Harnretention (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,305	0,854	0,815
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,984	0,497	0,748
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,105	0,992	0,423
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,916	0,995	0,479

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)**	***Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)**
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Hämaturie (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,246	0,979	0,560
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Akutes Nierenversagen (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,286	0,975	0,707
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnretention (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,991	0,979	0,657
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Lungenembolie (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,867	0,721	0,995
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,252	1,000	0,239
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Fatigue (PT) (*Time-to-Event*-Analyse)	0,999	1,000	1,000
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*Time-to-Event*-Analyse)	0,394	0,977	0,576
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (*Time-to-Event*-Analyse)	0,940	0,931	0,788
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (*Time-to-Event*-Analyse)	0,141	0,564	0,241
Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind (*Time-to-Event*-Analyse)	0,992	1,000	0,989
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom;PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class*			

4.3.1.3.2.2.2 Subgruppenanalysen „Morbidität“

4.3.1.3.2.2.2.1 Endpunkt "Zeit bis zur PSA-Progression" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zur PSA-Progression							
PROSPER							
Nord-amerika	141	30 (21,3)	n. e. [25,8; n. e.]	63	53 (84,1)	3,8 [3,7; 4,0]	0,05 [0,03; 0,08] p < 0,0001
Europa	458	86 (18,8)	n. e. [33,7; n. e.]	232	158 (68,1)	3,8 [3,8; 4,0]	0,06 [0,05; 0,09] p < 0,0001
Rest der Welt	334	92 (27,5)	32,9 [26,1; 33,3]	173	113 (65,3)	4,3 [3,8; 7,4]	0,09 [0,07; 0,13] p < 0,0001
Interaktionstest							p = 0,004[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen

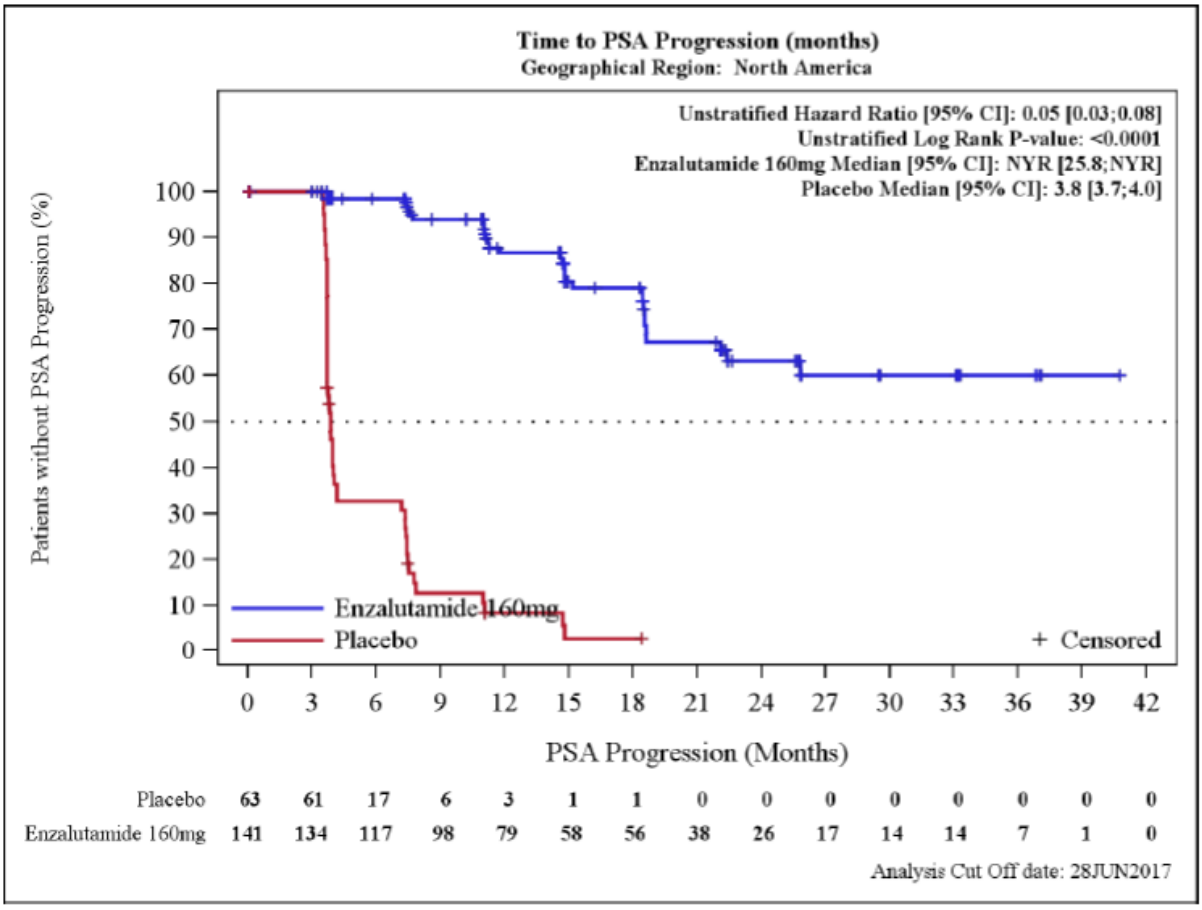

Abbildung 140: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“

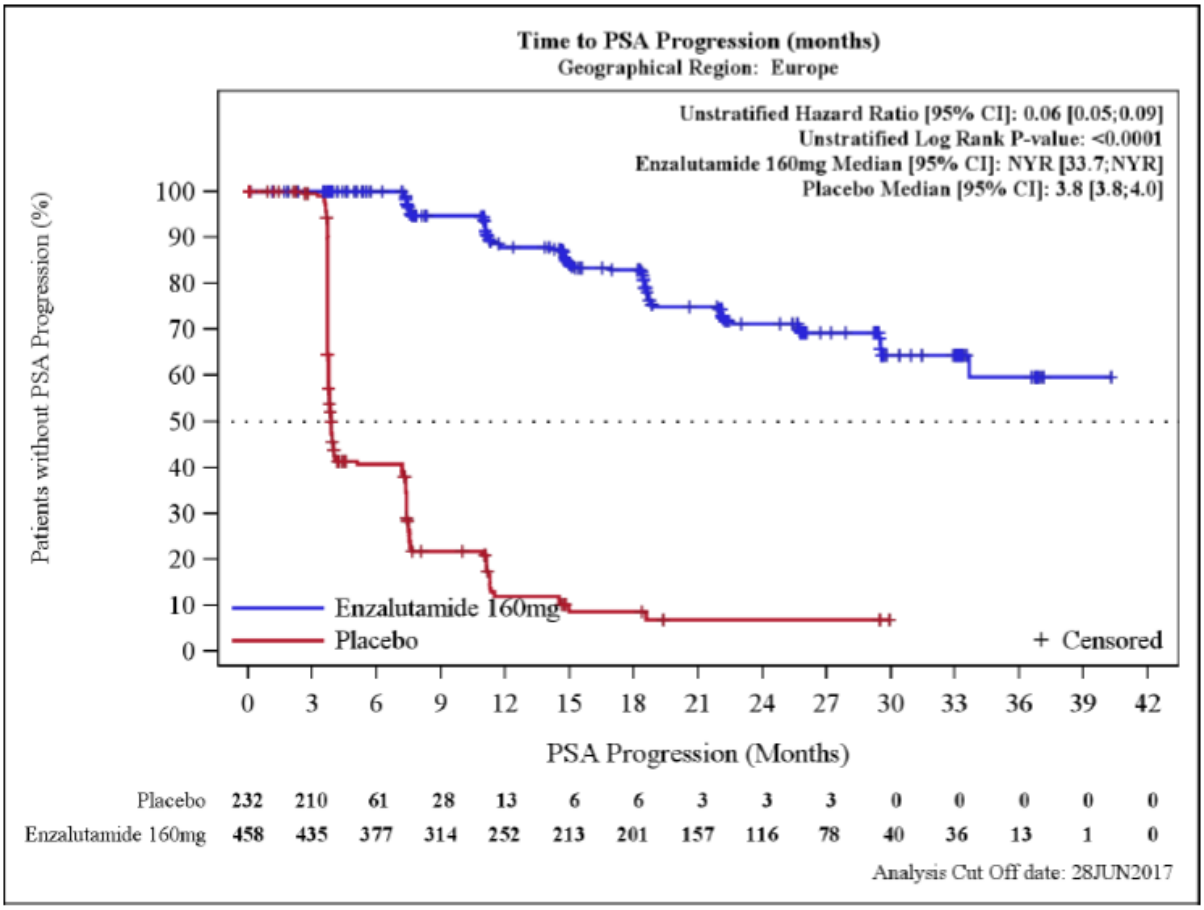

Abbildung 141: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“

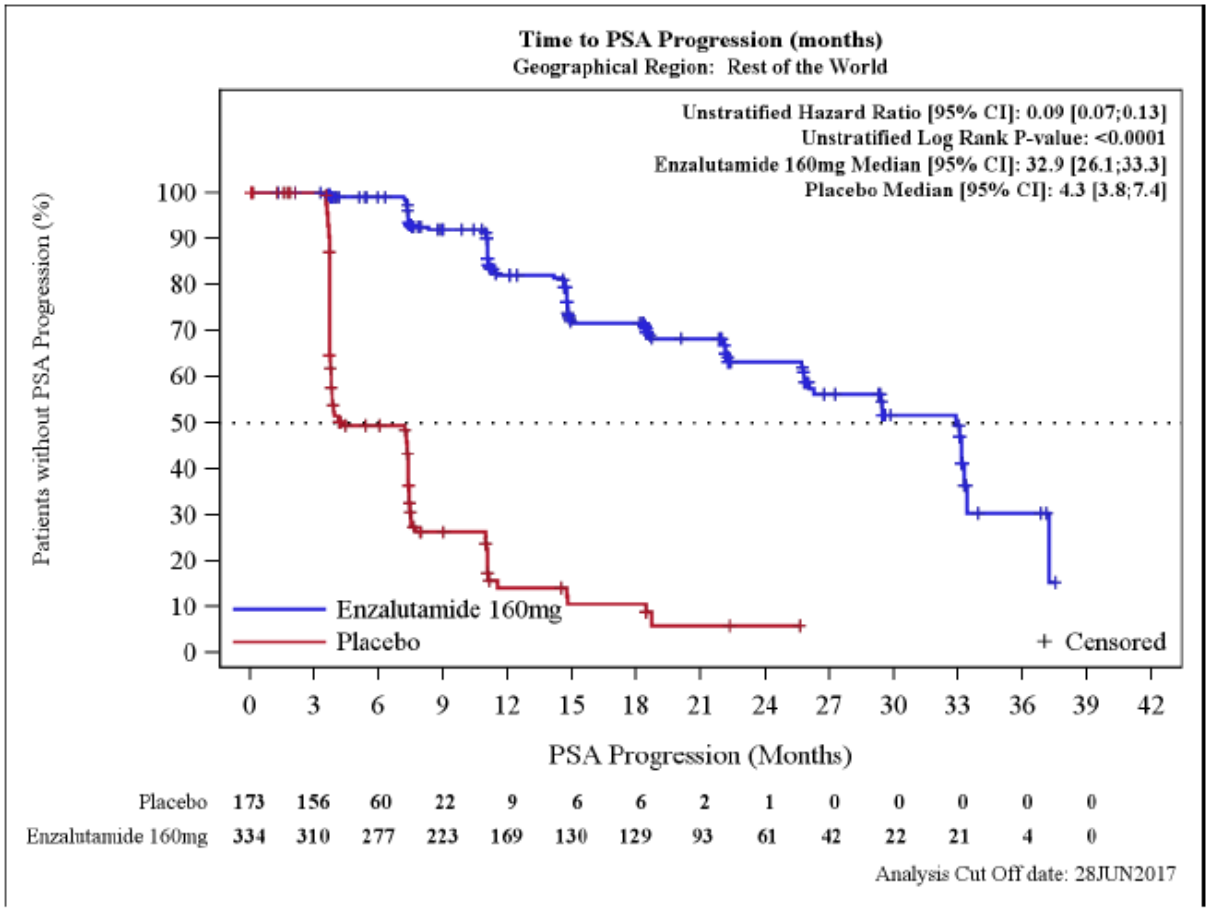

Abbildung 142: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“

4.3.1.3.2.2.2.2 Endpunkt "PSA-Ansprechen" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**		**Vergleichsgruppe**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][b] p-Wert**	**OR [95 %-KI][c] p-Wert**	**ARR [95 %-KI][b] p-Wert**
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 %							
PROSPER							
Nordamerika	141	105 (74,5)	63	1 (1,6)	46,91 [6,70; 328,68] p = 0,0001	180,83 [24,19; 1.351,83] p < 0,0001	72,88 % [65,05 %; 80,71 %] p < 0,0001
Europa	458	362 (79,0)	232	3 (1,3)	61,12 [19,84; 188,32] p < 0,0001	287,84 [90,14; 919,08] p < 0,0001	77,75 % [73,75 %; 81,75 %] p < 0,0001
Rest der Welt	334	245 (73,4)	173	7 (4,0)	18,13 [8,75; 37,56] p < 0,0001	65,28 [29,50; 144,45] p < 0,0001	69,31 % [63,73 %; 74,88 %] p < 0,0001
Interaktions-p-Wert					p = 0,105	p = 0,089	p = 0,046

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RR: Relatives Risiko

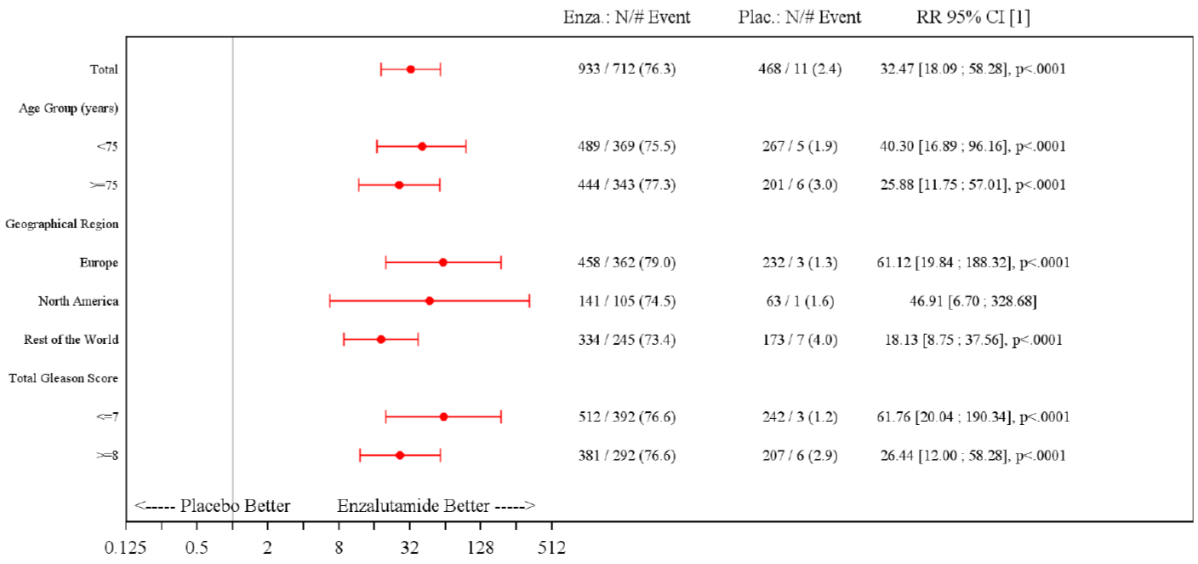

Abbildung 143: *Forest-Plot* für den Endpunkt „PSA-Progression – Abnahme ≥ 50 %“ (Relatives Risiko)

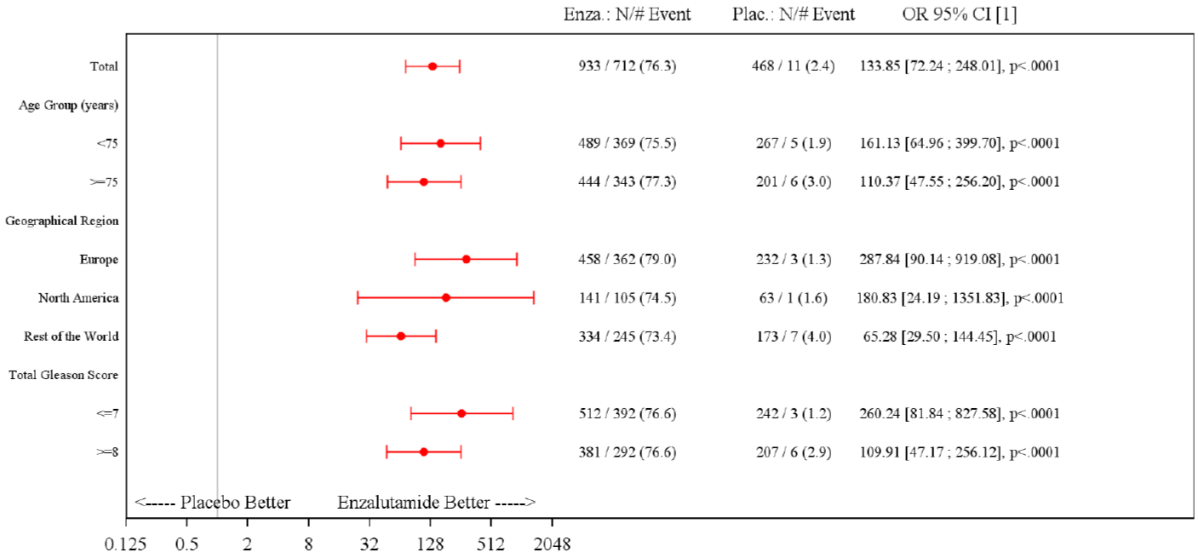

Abbildung 144: *Forest-Plot* für den Endpunkt „PSA-Progression – Abnahme ≥ 50 %“ (*Odds Ratio*)

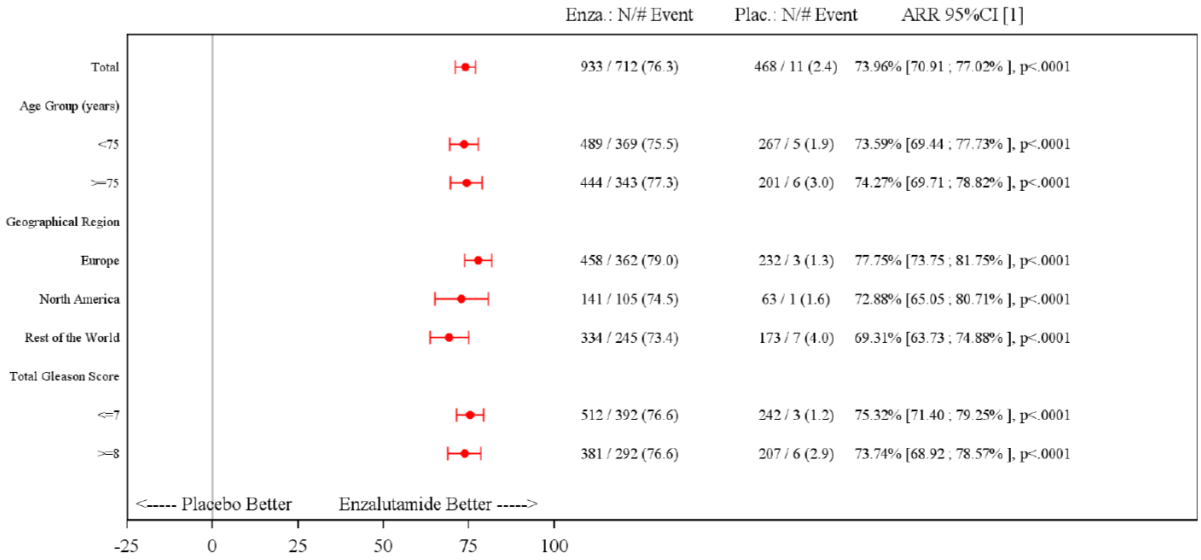

Abbildung 145: *Forest-Plot* für den Endpunkt „PSA-Progression – Abnahme ≥ 50 %“ (Absolute Risikoreduktion)

4.3.1.3.2.2.2.3 Endpunkt "Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie							
PROSPER							
Nord-amerika	141	20 (14,2)	n. e. [31,9; n. e.]	63	33 (52,4)	17,5 [12,9; 25,8]	0,22 [0,12; 0,38] p < 0,0001
Europa	458	56 (12,2)	39,6. [37,8; n. e.]	232	120 (51,7)	17,4 [15,7; 19,5]	0,15 [0,11; 0,21] p < 0,0001
Rest der Welt	334	66 (19,8)	38,1 [34,3; n. e.]	173	73 (42,2)	19,2 [14,9; 31,0]	0,31 [0,22; 0,43] p < 0,0001
Interaktionstest							p = 0,022[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

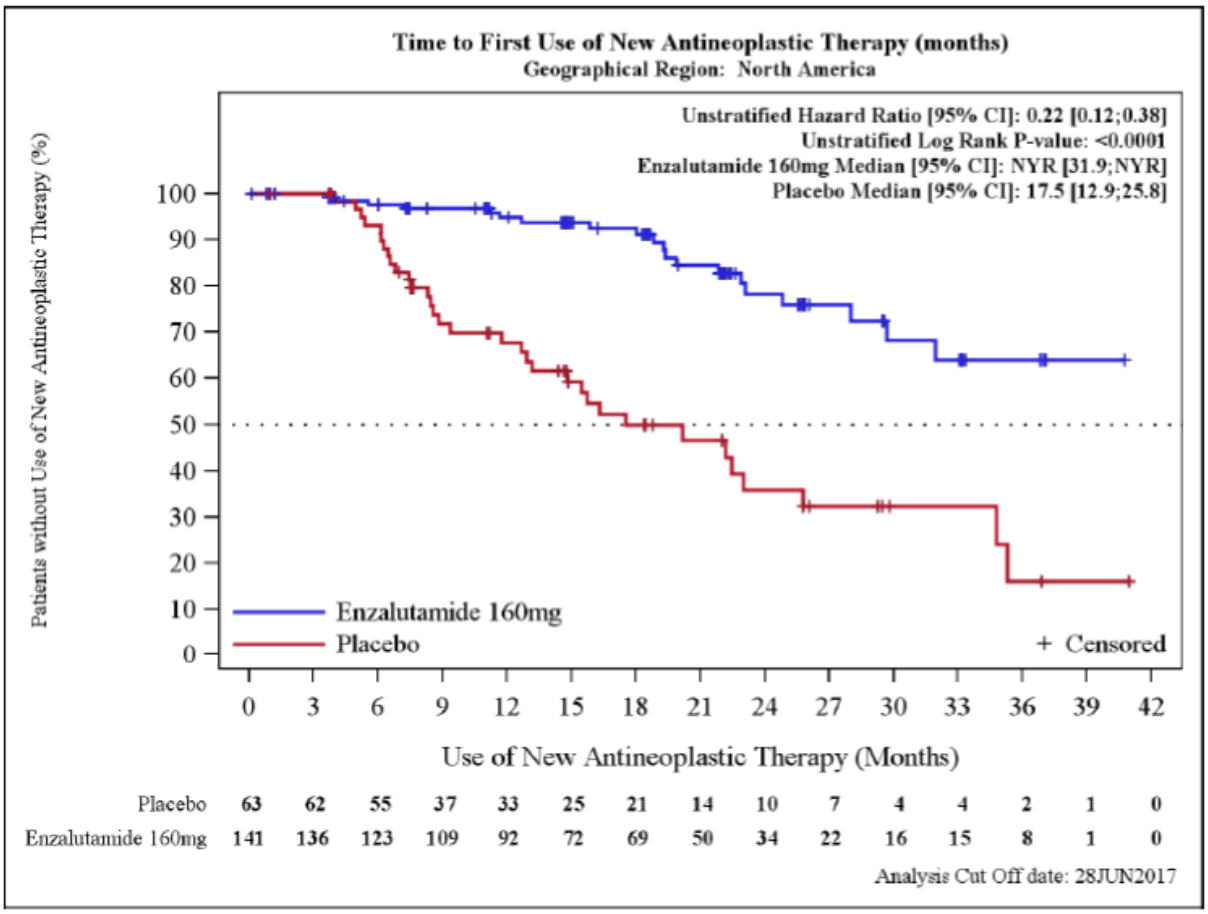

Abbildung 146: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

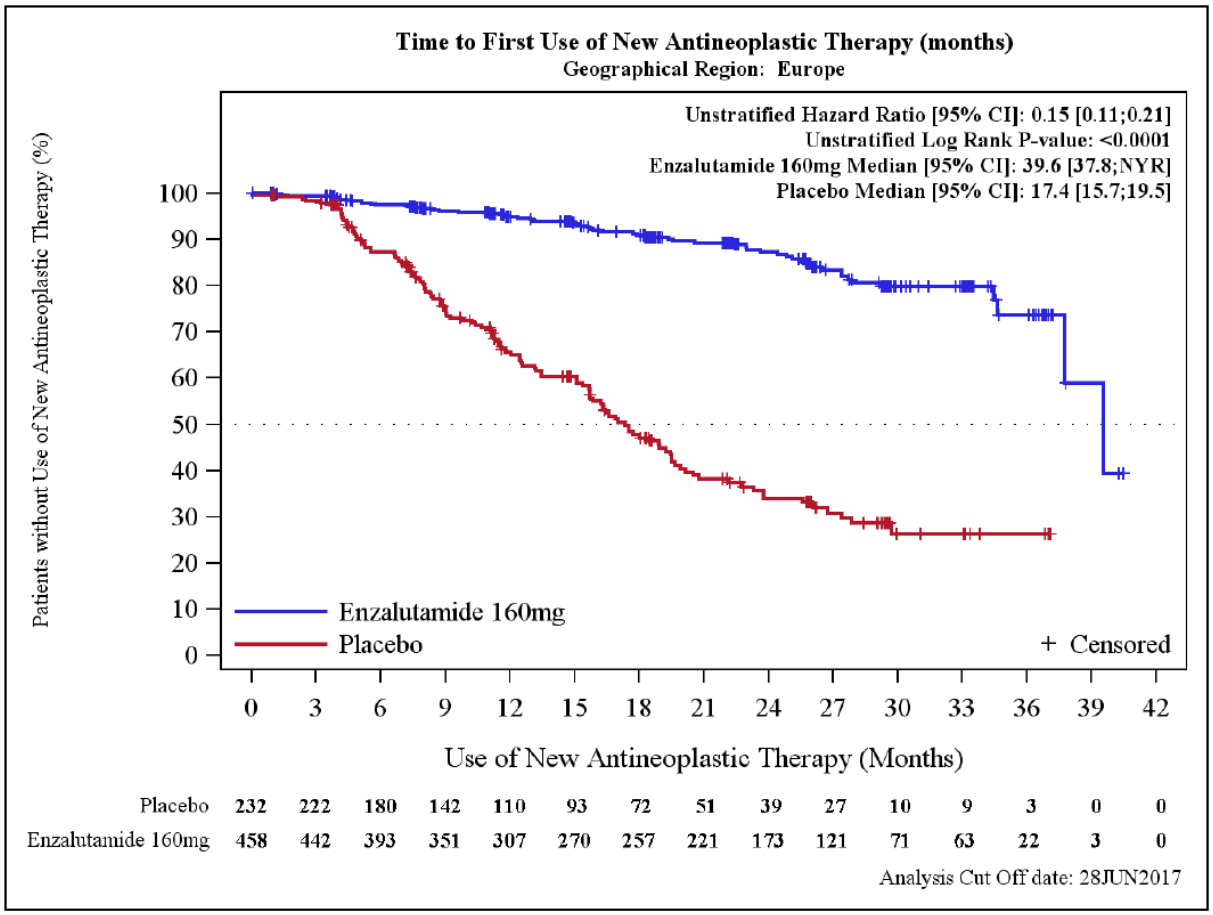

Abbildung 147: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

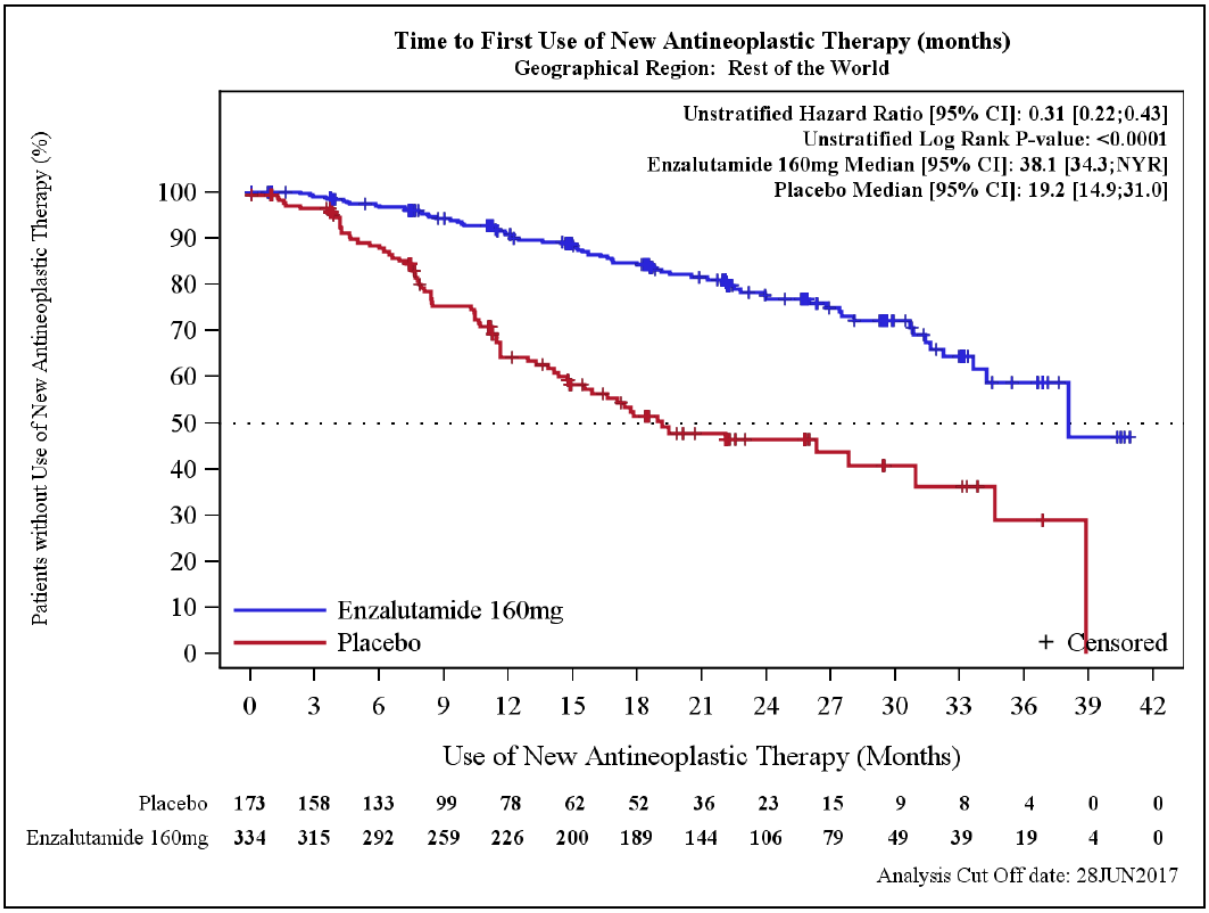

Abbildung 148: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle							
PROSPER							
Nord-amerika	141	21 (14,9)	n. e. [31,9; n. e.]	63	33 (52,4)	17,5 [12,9; 25,8]	0,23 [0,13; 0,40] p < 0,0001
Europa	458	59 (12,9)	39,6. [37,8; n. e.]	232	122 (52,6)	17,4 [15,7; 19,5]	0,16 [0,12; 0,22] p < 0,0001
Rest der Welt	334	72 (21,6)	38,1 [33,6; n. e.]	173	74 (42,8)	19,0 [14,8; 31,0]	0,32 [0,23; 0,45] p < 0,0001
Interaktionstest							p = 0,011[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

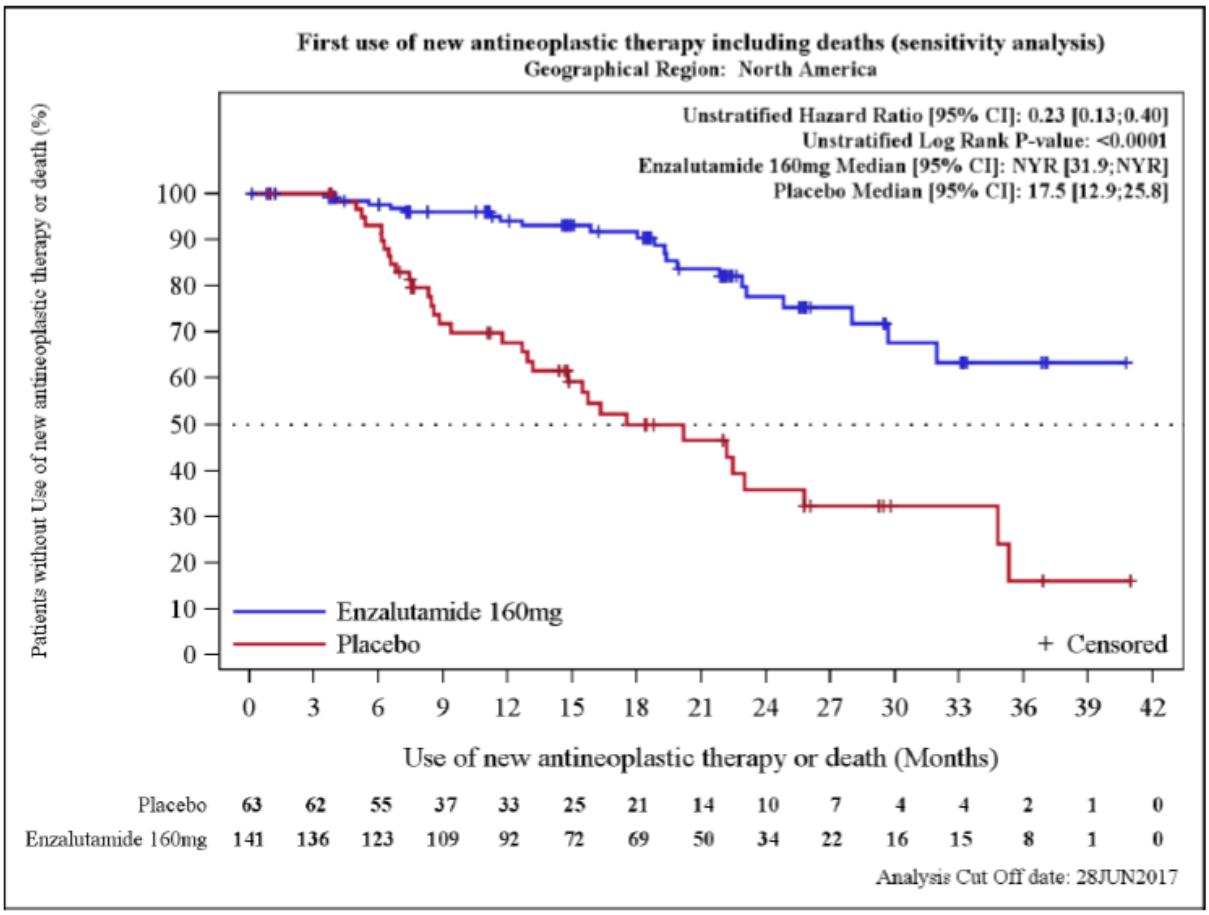

Abbildung 149: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“

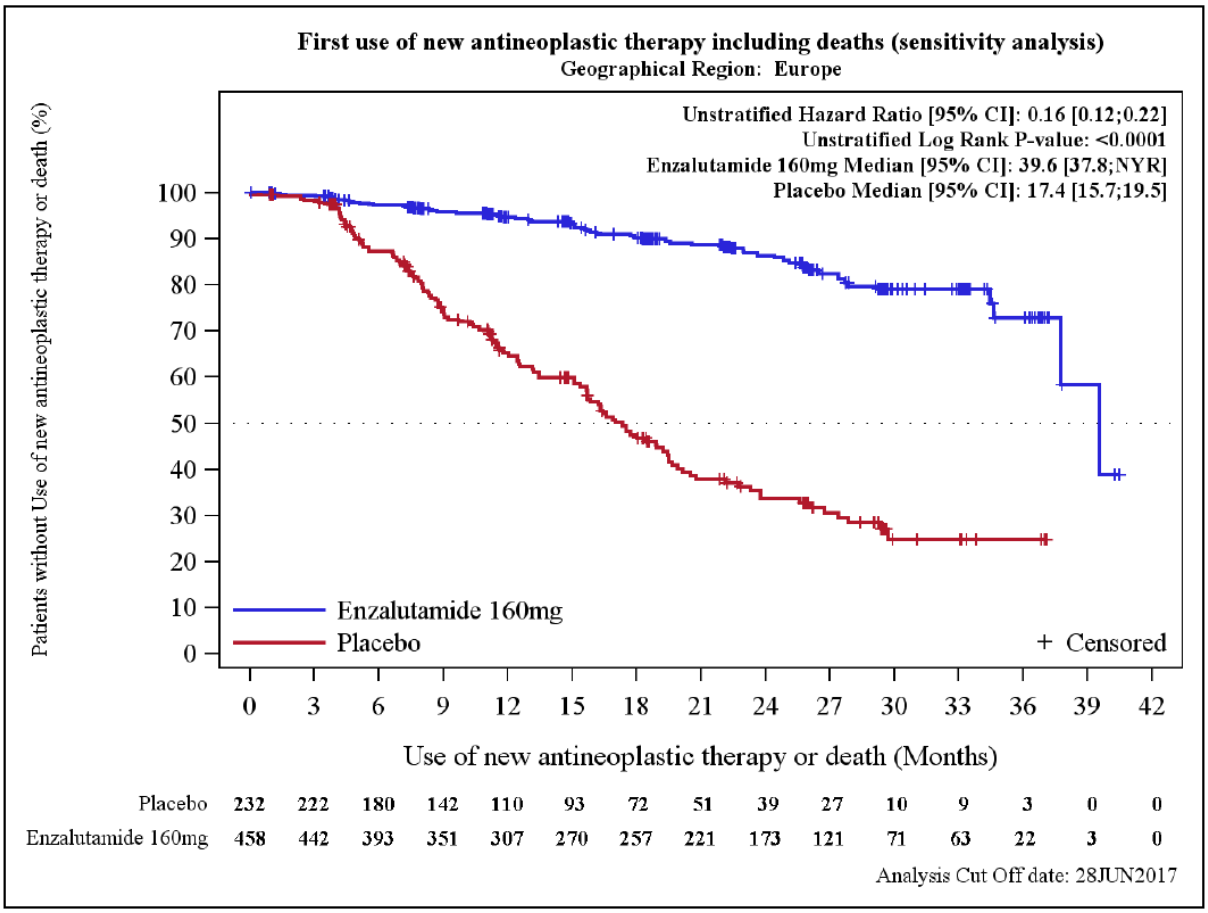

Abbildung 150: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“

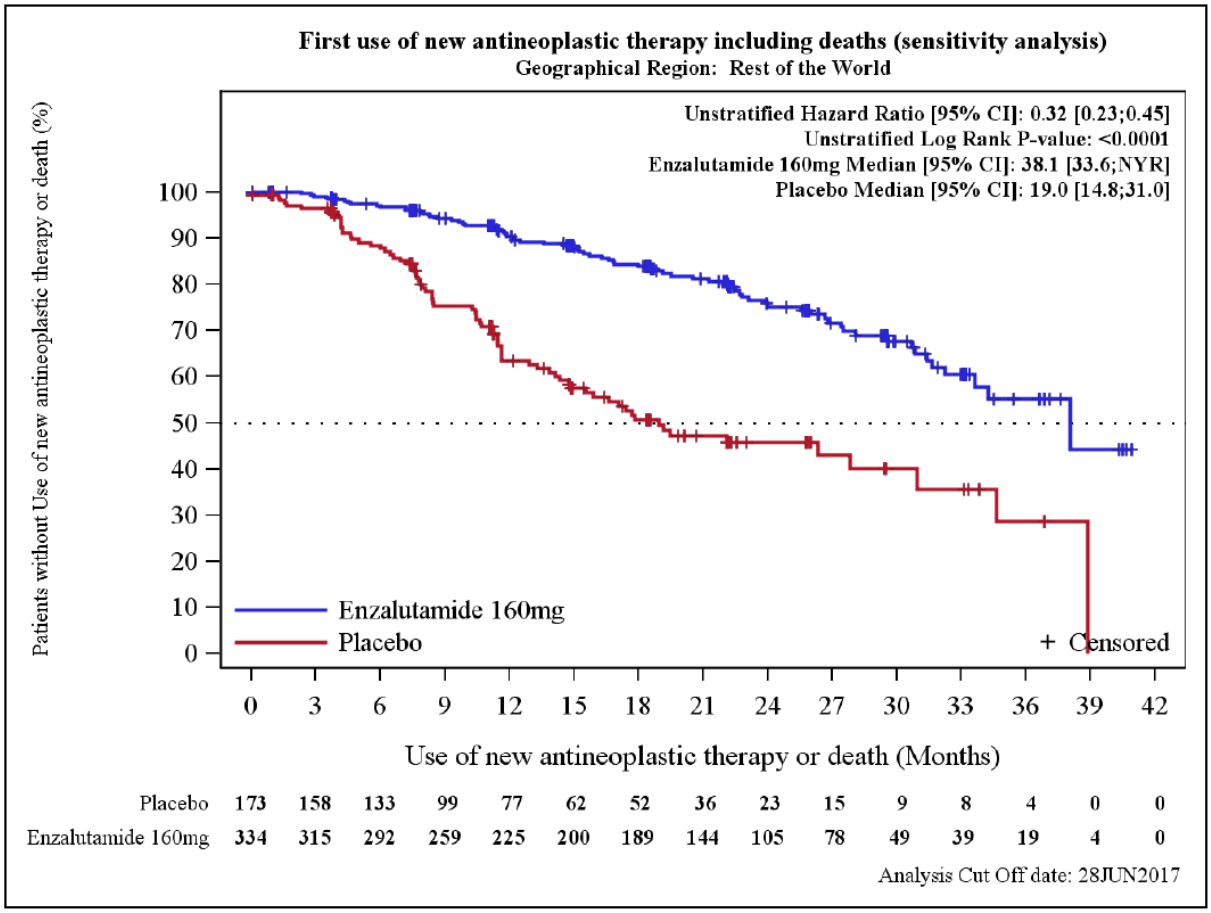

Abbildung 151: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle“

4.3.1.3.2.2.2.4 Endpunkt "Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie							
PROSPER							
Nord-amerika	141	9 (6,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	63	6 (9,5)	41,3 [35,3; 41,3]	0,85 [0,29; 2,55] p = 0,777
Europa	458	34 (7,4)	39,6 [37,8; n. e.]	232	57 (24,6)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,25 [0,16; 0,38] p < 0,0001
Rest der Welt	334	42 (12,6)	n. e. [38,1; n. e.]	173	33 (19,1)	38,9 [33,6; 39,7]	0,52 [0,33; 0,82] p = 0,004
Interaktionstest							p = 0,019[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

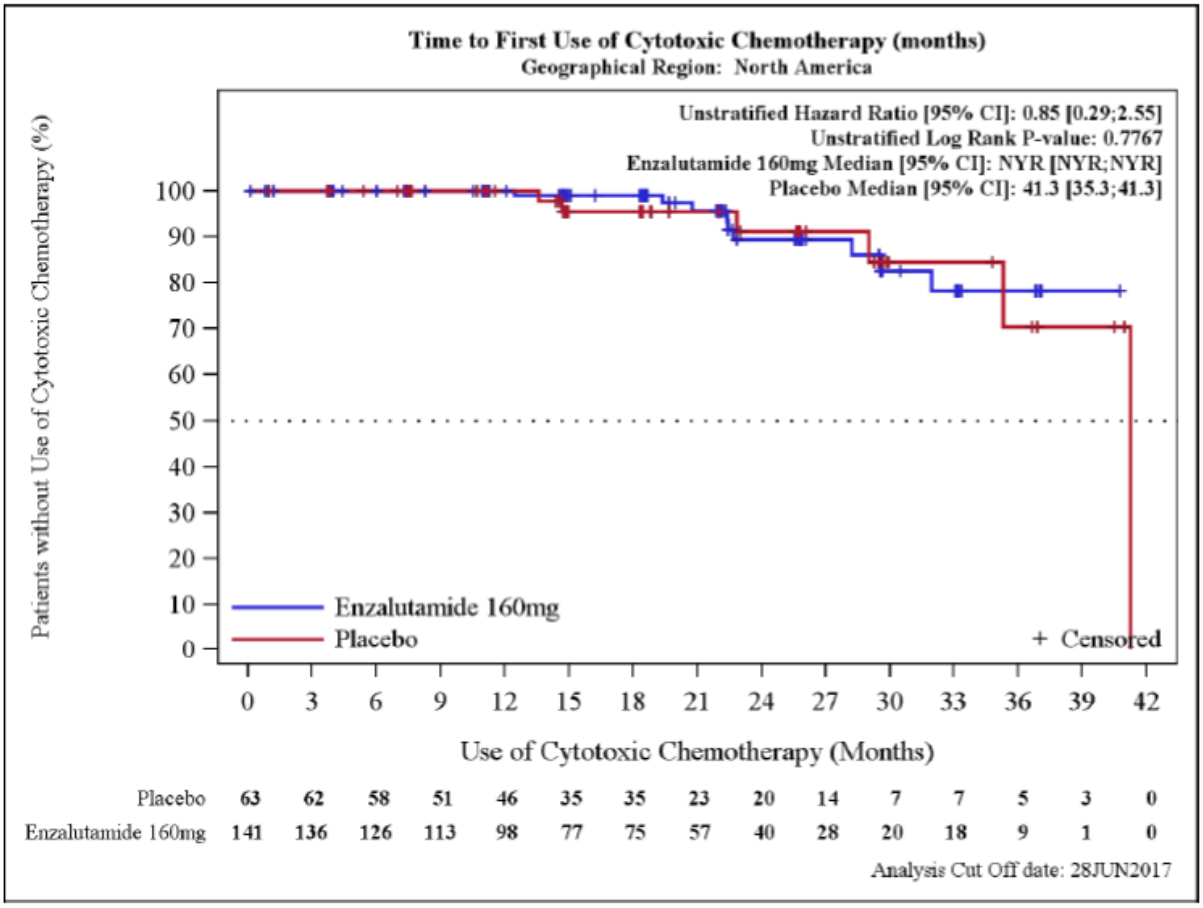

Abbildung 152: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nordamerika)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

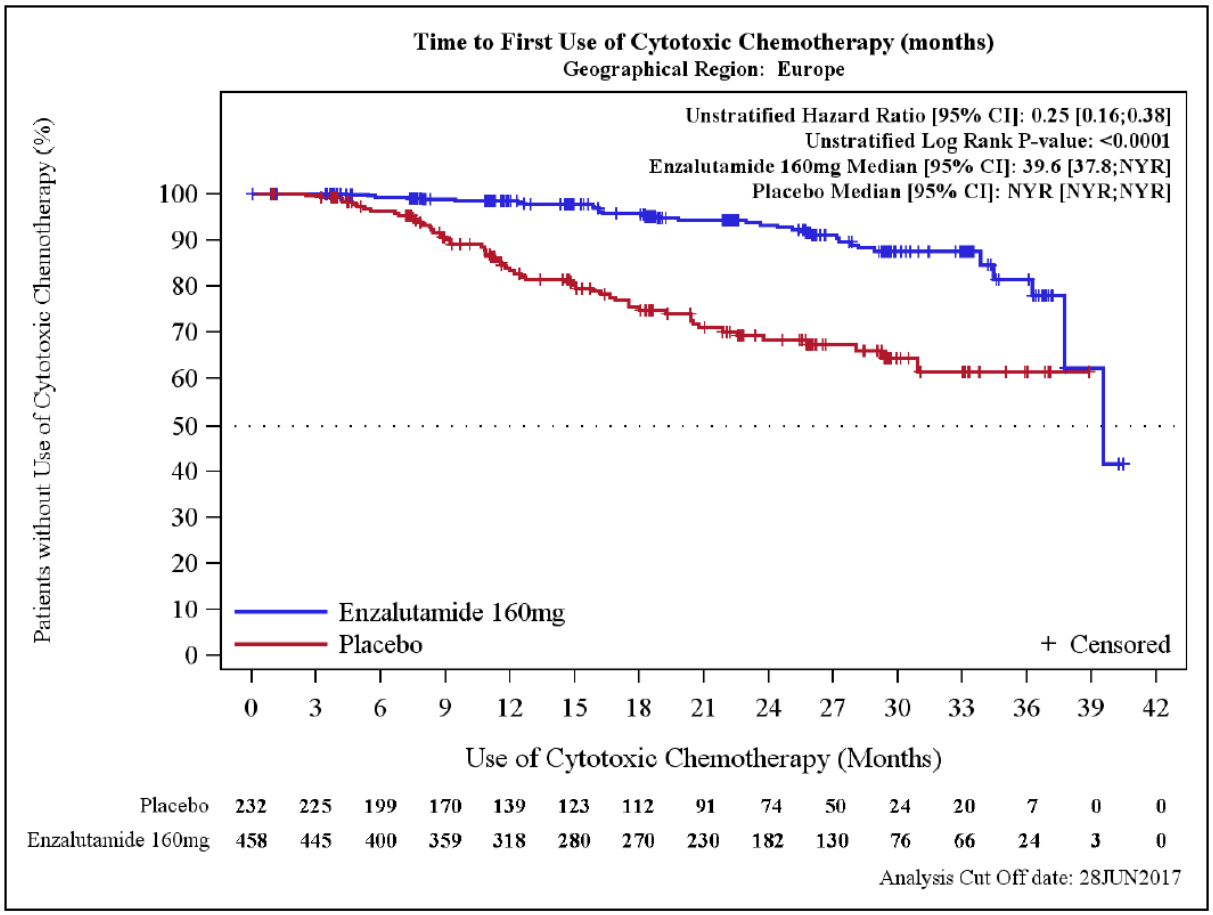

Abbildung 153: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

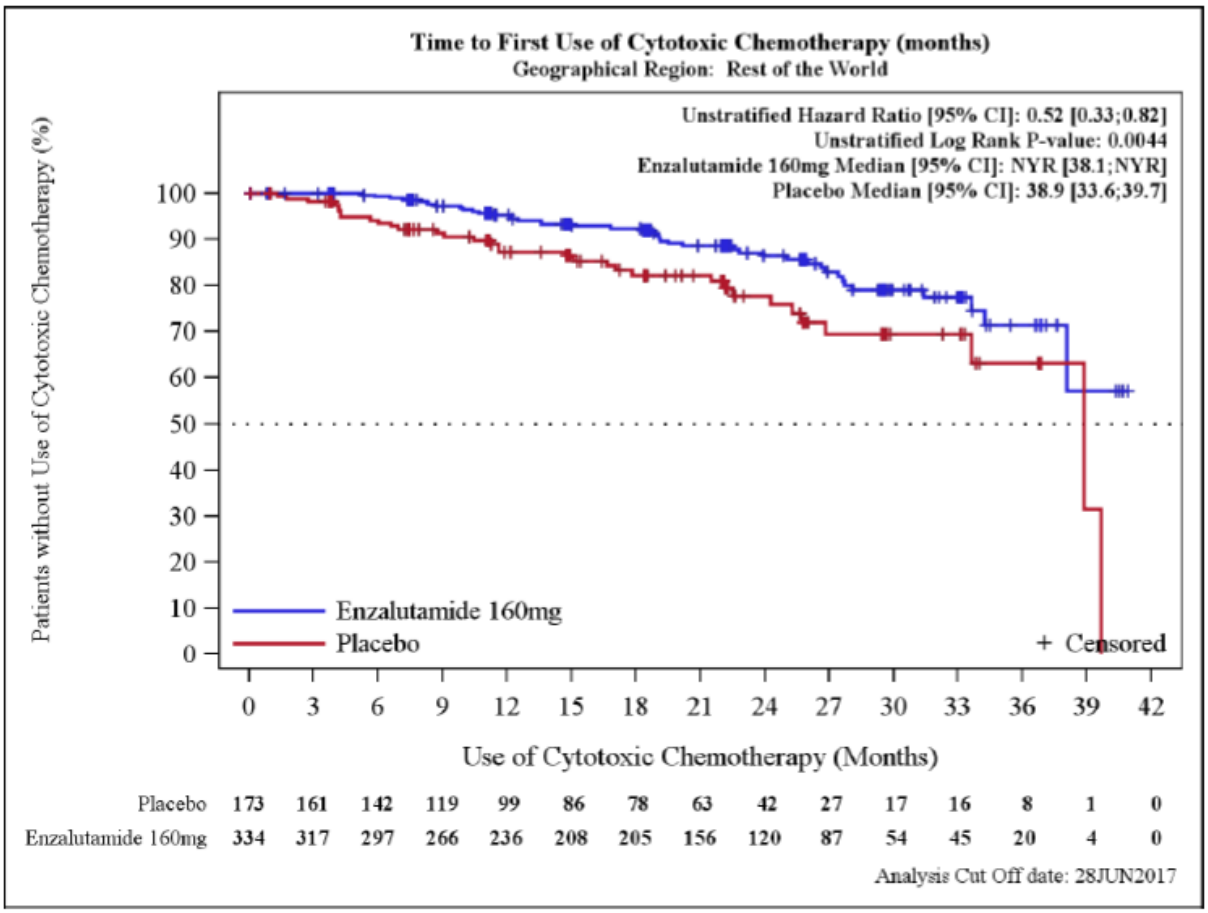

Abbildung 154: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Rest der Welt)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

4.3.1.3.2.2.2.5 Endpunkt "EQ-5D VAS" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm							
PROSPER							
< 75 Jahre	489	259 (53,0)	11,2 [11,0; 14,8]	267	151 (56,6)	7,4 [7,3; 7,6]	0,71 [0,57; 0,87] p = 0,0011
≥ 75 Jahre	444	256 (57,7)	7,6 [7,4; 11,1]	201	99 (49,3)	11,1 [7,5; 11,1]	1,02 [0,80; 1,29] p = 0,8956
Interaktionstest							p = 0,022[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

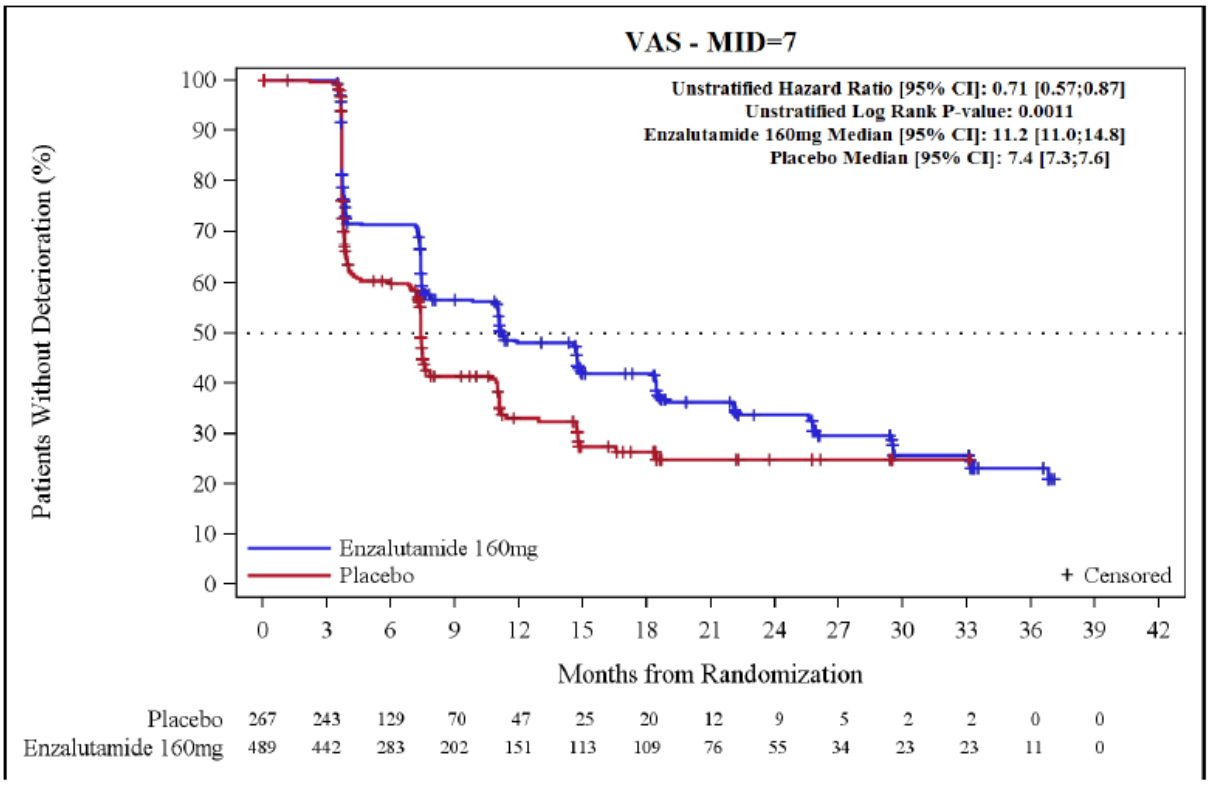

Abbildung 155: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm“

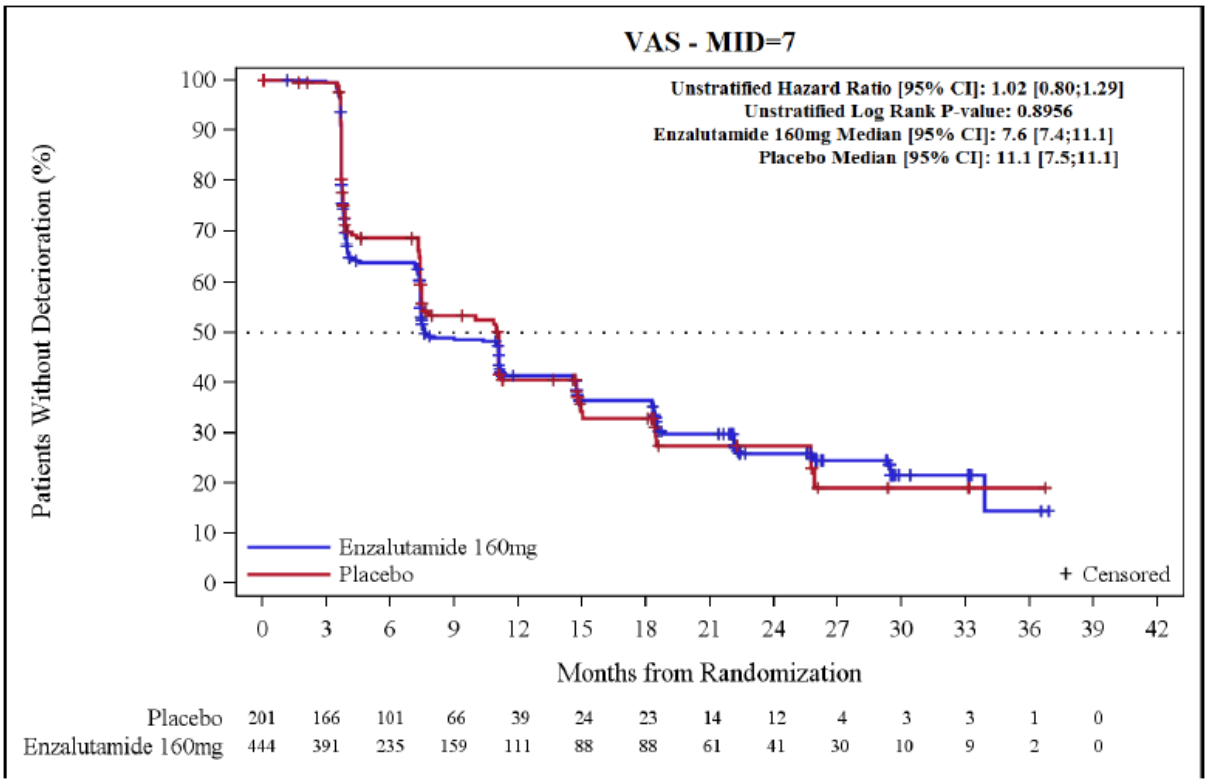

Abbildung 156: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm“

4.3.1.3.2.2.2.6 Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ – Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥8)“ für den Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)							
PROSPER							
≤ 7	512	170 (33,2)	33,0 [26,0; n. e.]	242	41 (16,9)	n. e. [29,4; n. e.]	1,73 [1,22; 2,44] p = 0,0016
≥ 8	381	101 (26,5)	n. e. [29,5; n. e.]	207	51 (24,6)	29,5 [24,2; n. e.]	0,93 [0,66; 1,31] p = 0,6925
Interaktionstest							p = 0,018[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

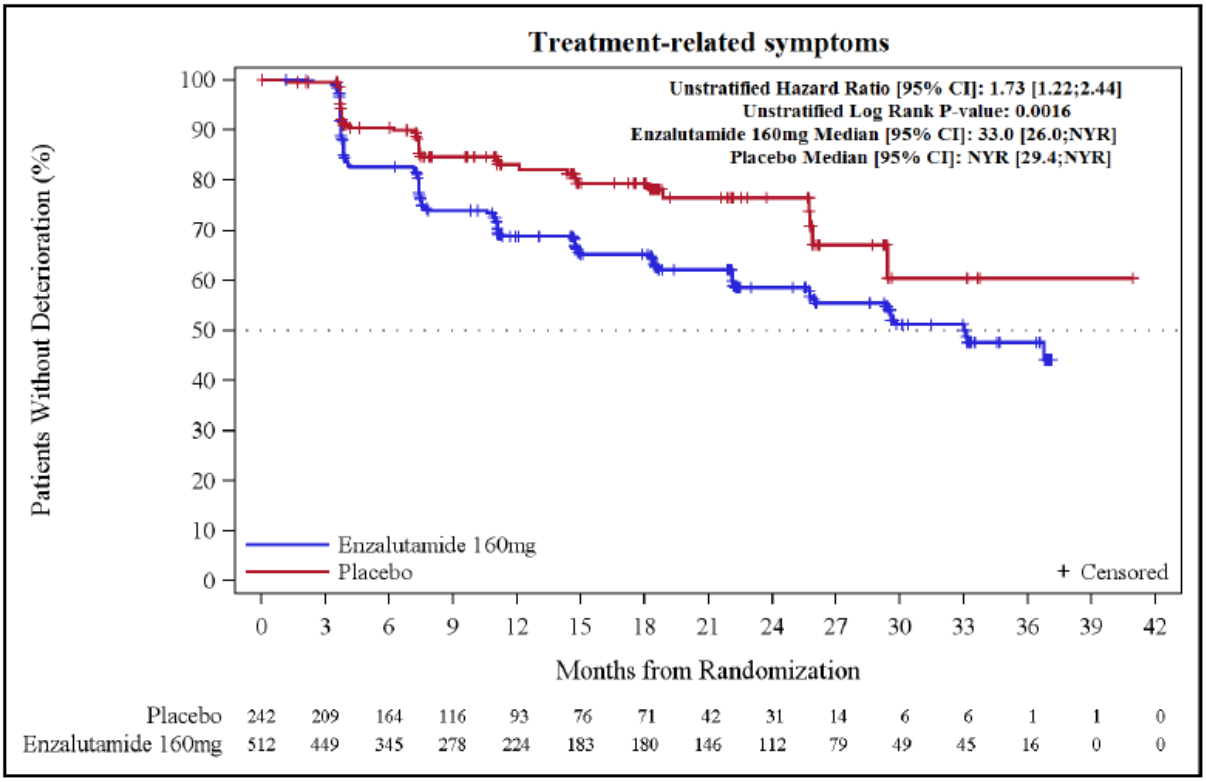

Abbildung 157: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)“

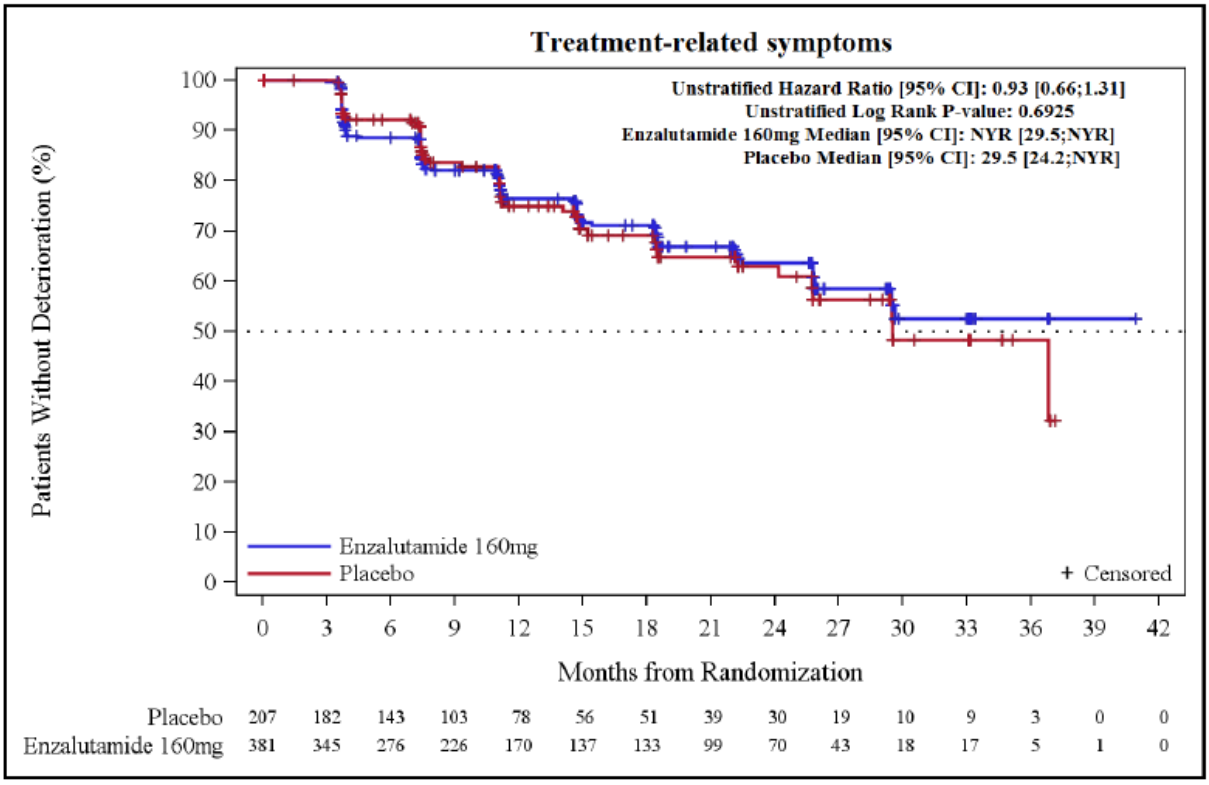

Abbildung 158: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Symptomatik nach EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)“

4.3.1.3.2.2.3 Subgruppenanalysen „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

4.3.1.3.2.2.3.1 Endpunkt „FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥8)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)							
PROSPER							
≤ 7	512	138 (27,0)	n. e. [33,4; n. e.]	242	69 (28,5)	29,4 [18,6; n. e.]	0,71 [0,53; 0,96] p = 0,0243
≥ 8	381	123 (32,2)	29,5 [22,4; n. e.]	207	51 (24,6)	29,5 [25,8; n. e.]	1,15 [0,83; 1,60] p = 0,4121
Interaktionstest							p = 0,024[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

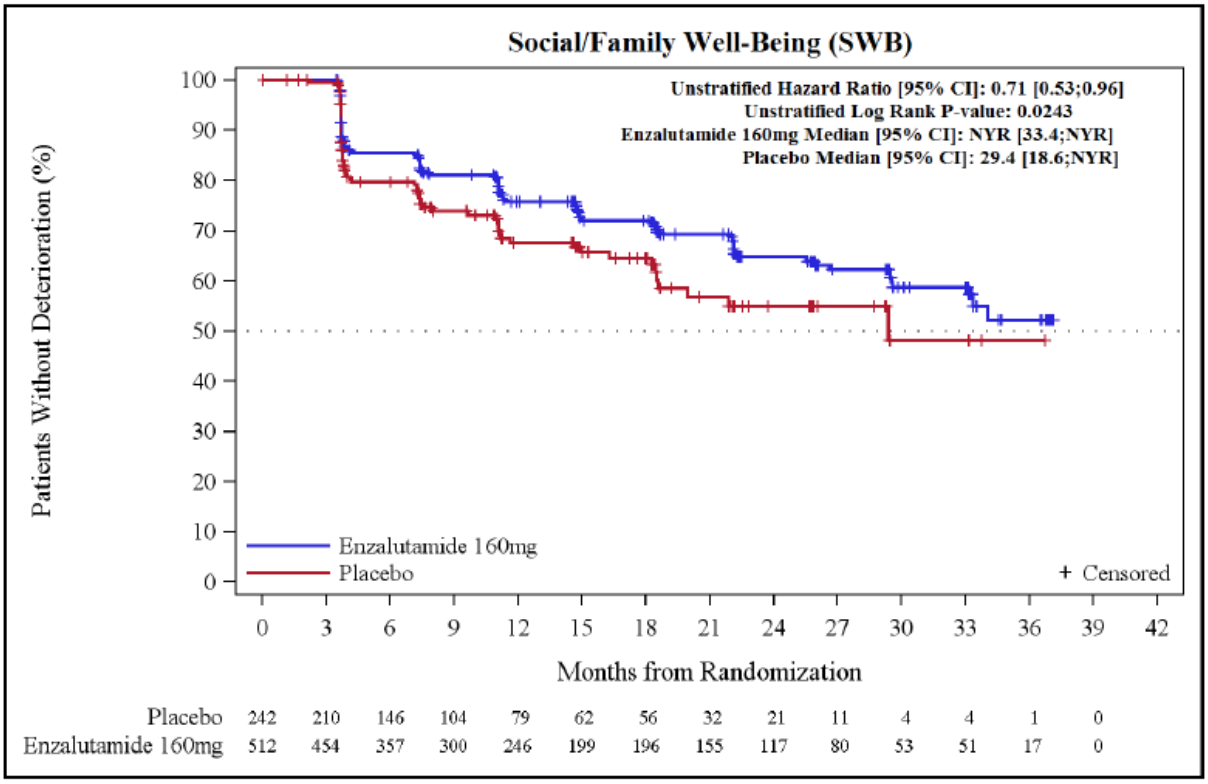

Abbildung 159: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

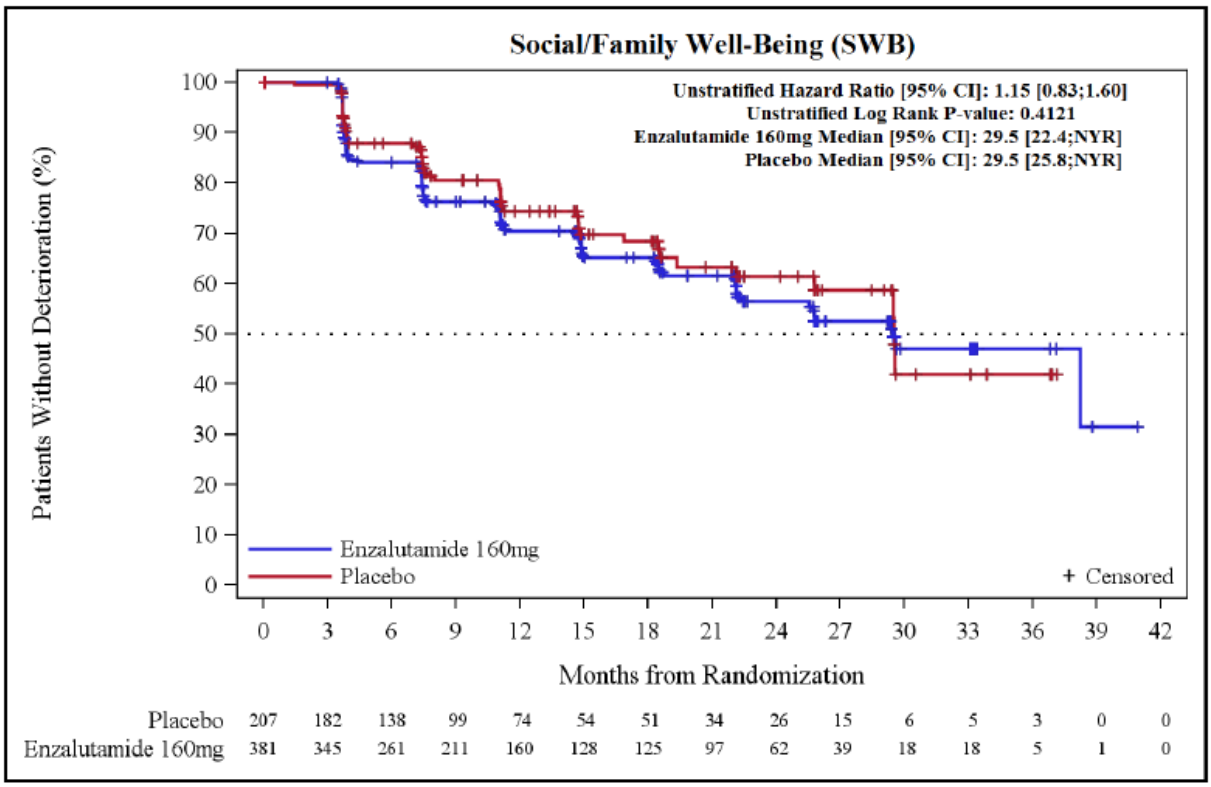

Abbildung 160: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)“

4.3.1.3.2.2.3.2 Endpunkt „EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)							
PROSPER							
< 75 Jahre	489	10 (2,0)	14,9 [3,8; n. e.]	267	4 (1,5)	n. e. [2,2; n. e.]	1,64 [0,51; 5,31] p = 0,4042
≥ 75 Jahre	444	1 (0,2)	n. e. [29,5; n. e.]	201	3 (1,5)	7,4 [3,7; 14,7]	0,00 [0,00; n. b.] p = 0,0088
Interaktionstest							p = 0,010[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.
EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); ITT: *Intention to Treat*; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht

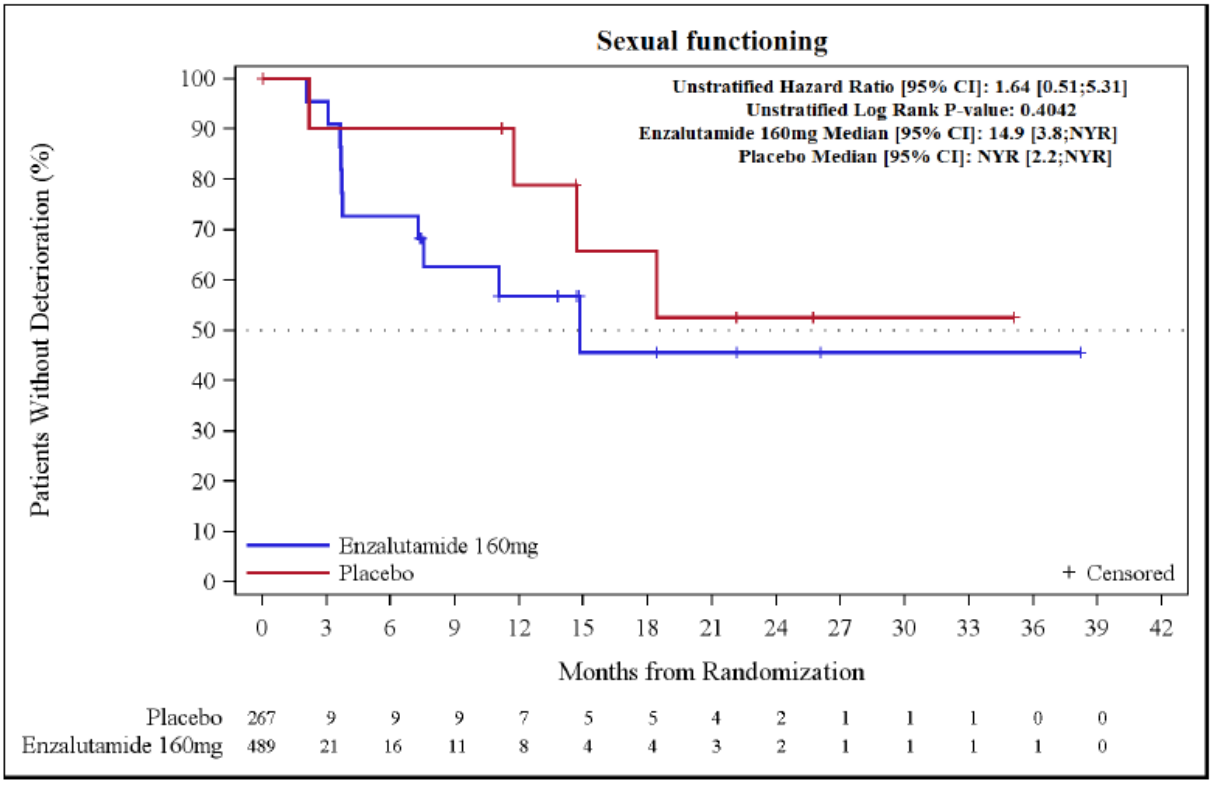

Abbildung 161: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)“

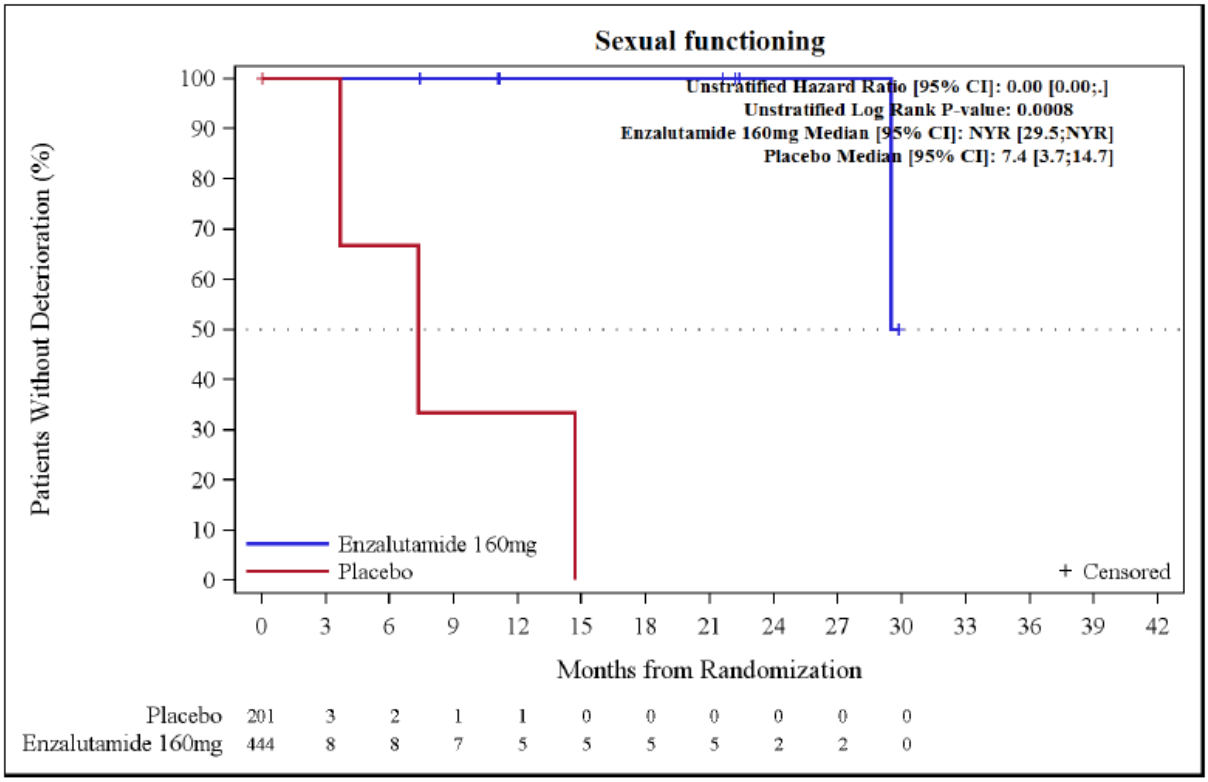

Abbildung 162: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)“

4.3.1.3.2.2.4 Subgruppenanalysen „Sicherheit“

4.3.1.3.2.2.4.1 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Harnwegsinfektionen (PT) – Gesamt							
PROSPER							
≤ 7	511	16 (3,1)	n. e. [n. e.; n. e.]	239	19 (7,9)	n. e. [32,5; n. e.]	0,28 [0,14; 0,55] p < 0,0001
≥ 8	379	19 (5,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	207	9 (4,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,83 [0,37; 1,84] p = 0,6473
Interaktionstest							p = 0,033[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PT: *Preferred Term*
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

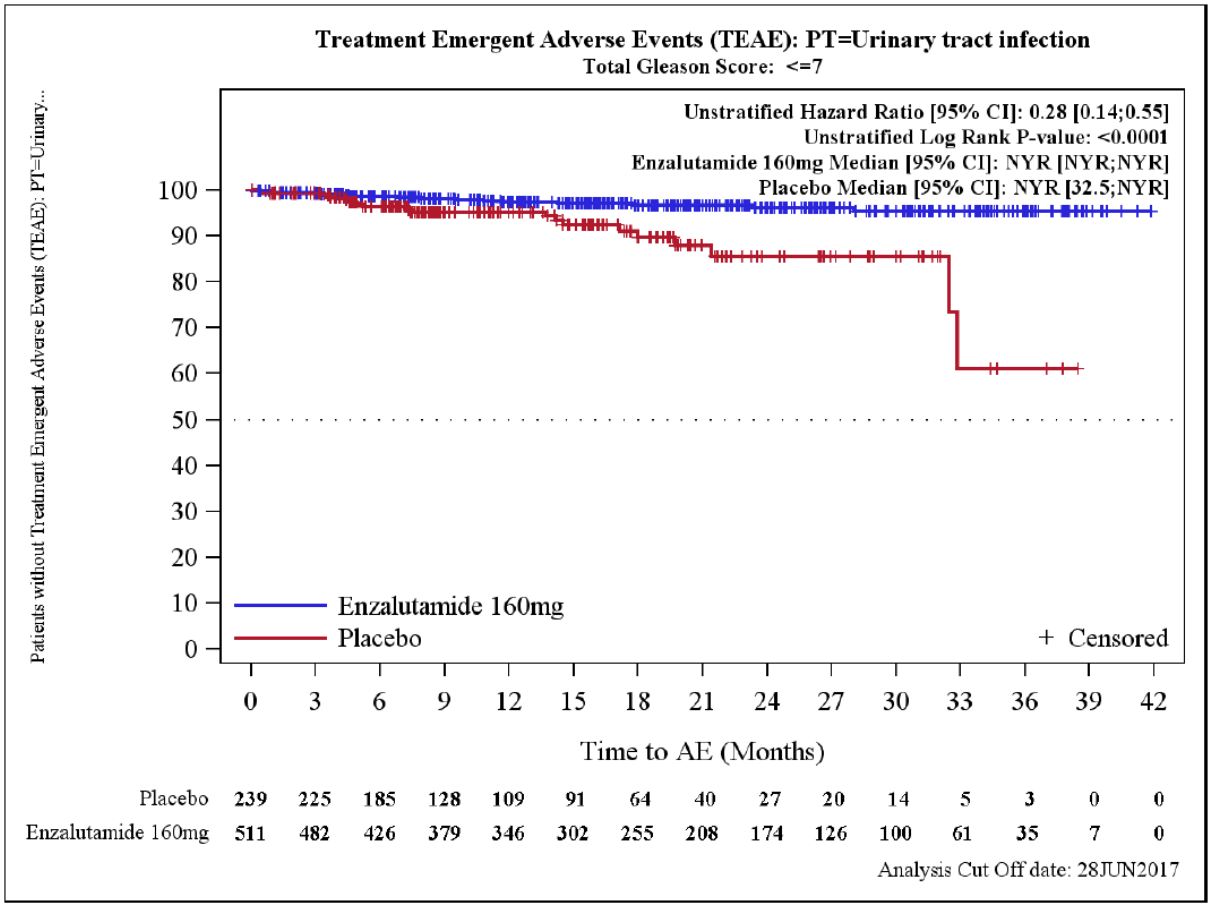

Abbildung 163: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“

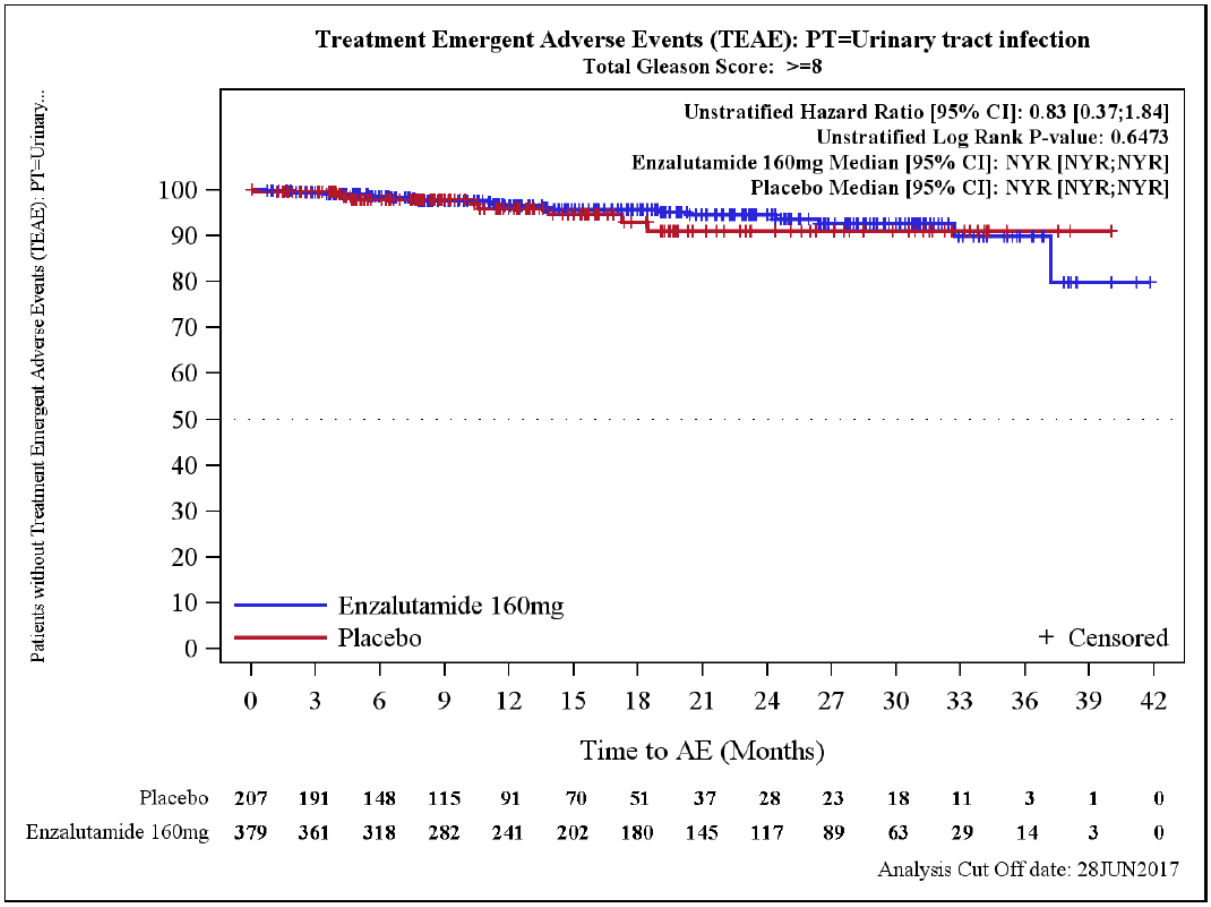

Abbildung 164: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT)“

4.3.1.3.2.2.4.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Sturz (PT) – Gesamt							
PROSPER							
< 75 Jahre	488	36 (7,4)	n. e. [n. e.; n. e.]	266	13 (4,9)	n. e. [36,8; n. e.]	0,99 [0,52; 1,88] p = 0,9763
≥ 75 Jahre	442	70 (15,8)	n. e. [n. e.; n. e.]	199	6 (3,0)	n. e. [n. e.; n. e.]	4,30 [1,86; 9,90] p = 0,0002
Interaktionstest							p = 0,006[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PT: *Preferred Term*
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

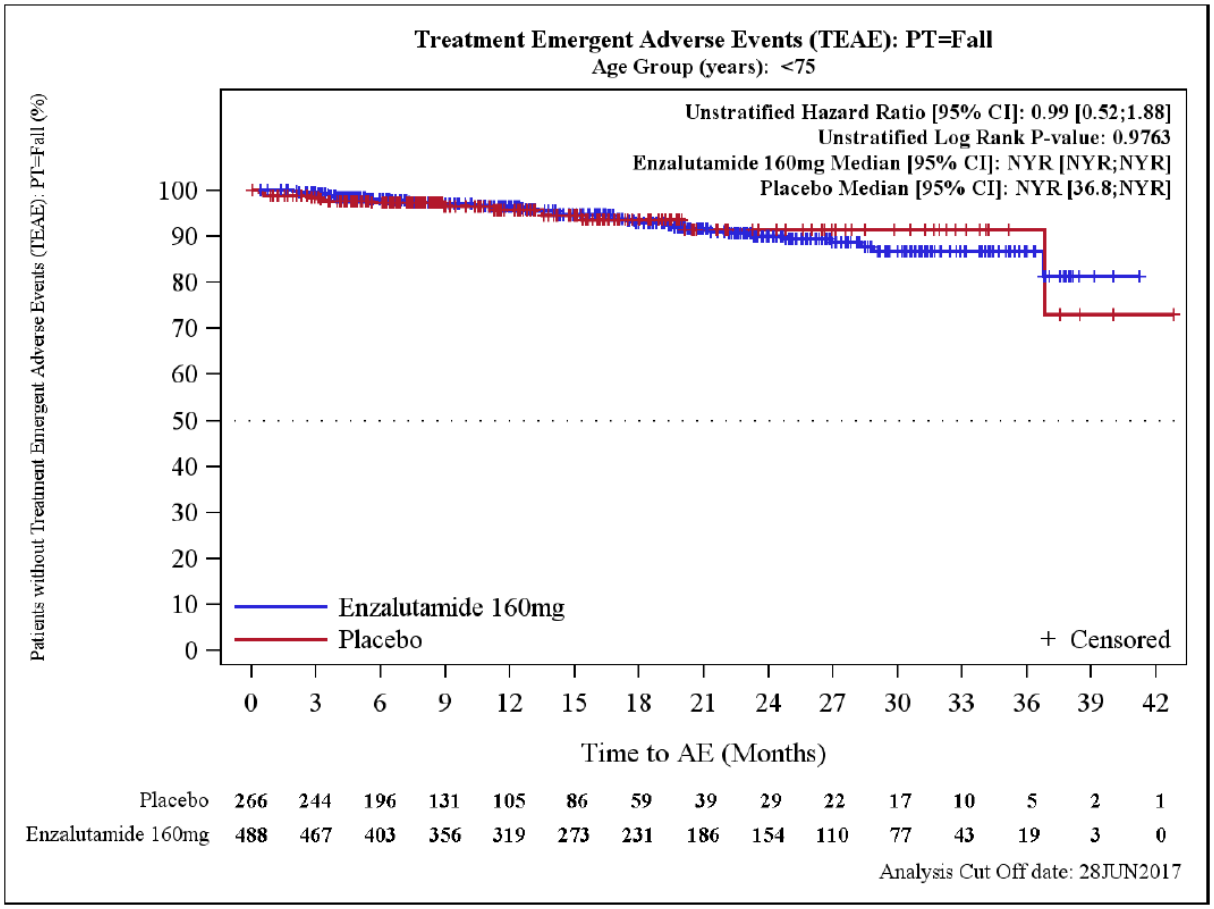

Abbildung 165: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“

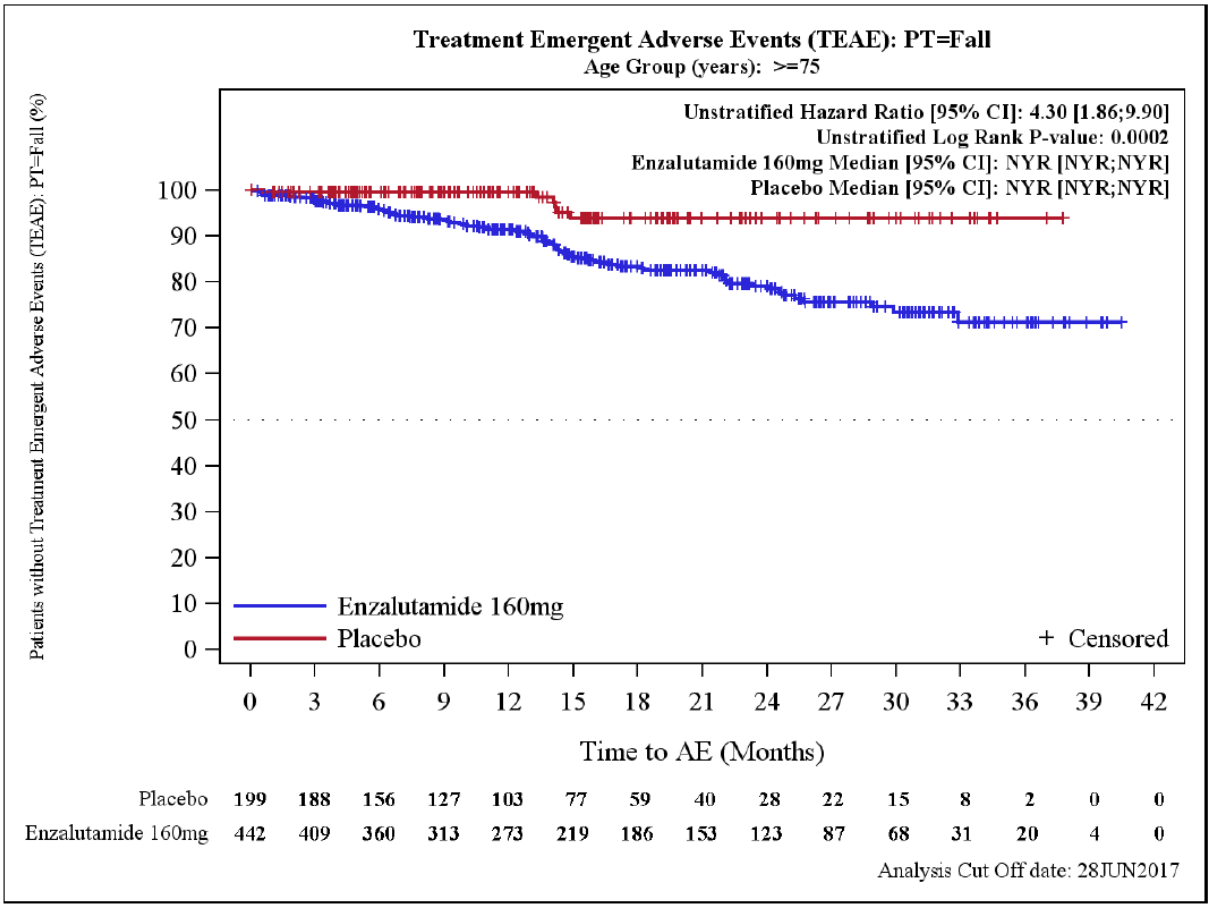

Abbildung 166: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT)“

4.3.1.3.2.2.4.3 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7 vs. ≥8)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-Event*-Analyse)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid**			**Vergleichsgruppe**			**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95 %-KI] Monate**	***Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert[c]**
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
PROSPER							
≤ 7	511	20 (3,9)	n. e. [n. e.; n. e.]	239	25 (10,5)	n. e. [36,8; n. e.]	0,24 [0,13; 0,45] p < 0,0001
≥ 8	379	24 (6,3)	n. e. [n. e.; n. e.]	207	15 (7,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	0,64 [0,33; 1,23] p = 0,1769
Interaktionstest							p = 0,038[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem unstratifiziertem Cox-Regressions-Modell
c: Der p-Wert basiert auf einem unstratifiziertem *log-rank* Test
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; SOC: *System Organ Class*
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

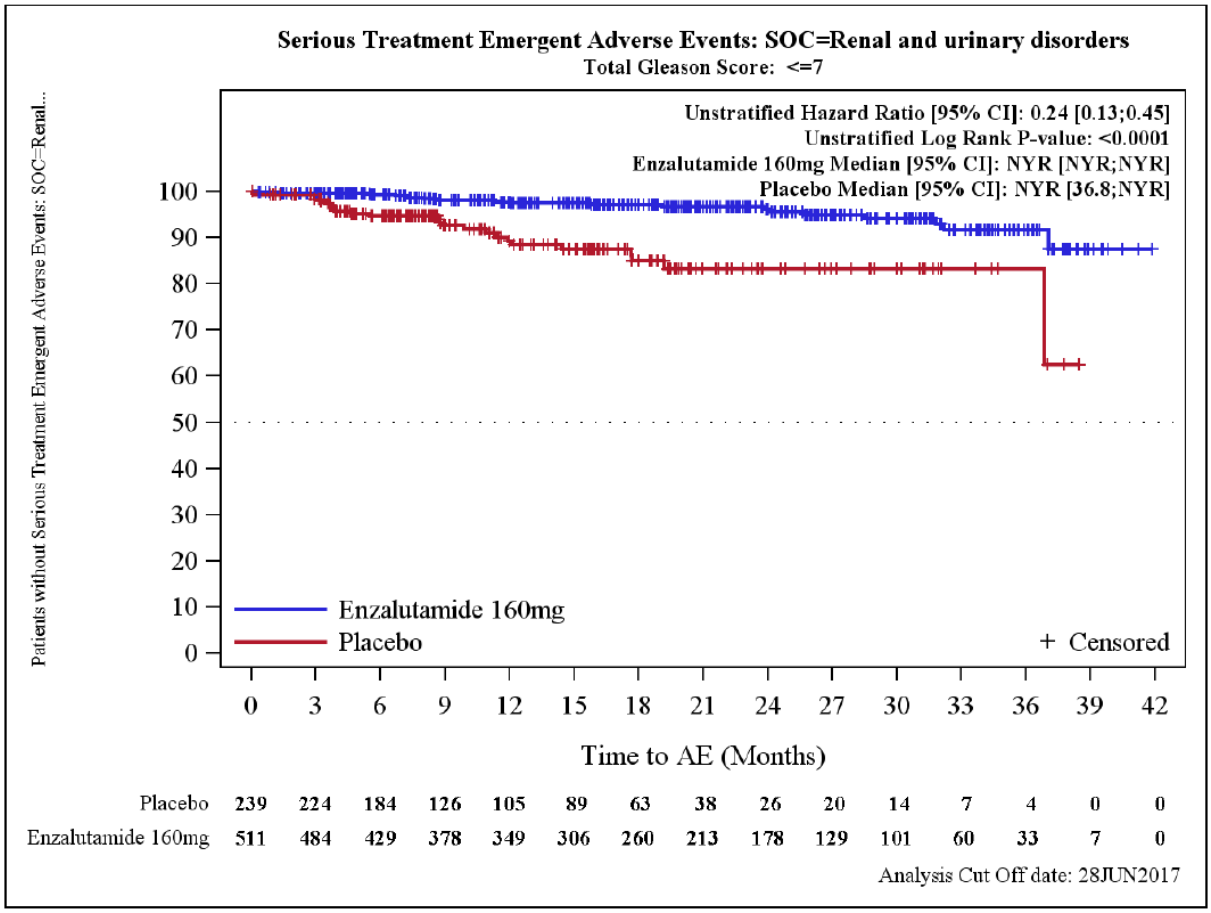

Abbildung 167: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“

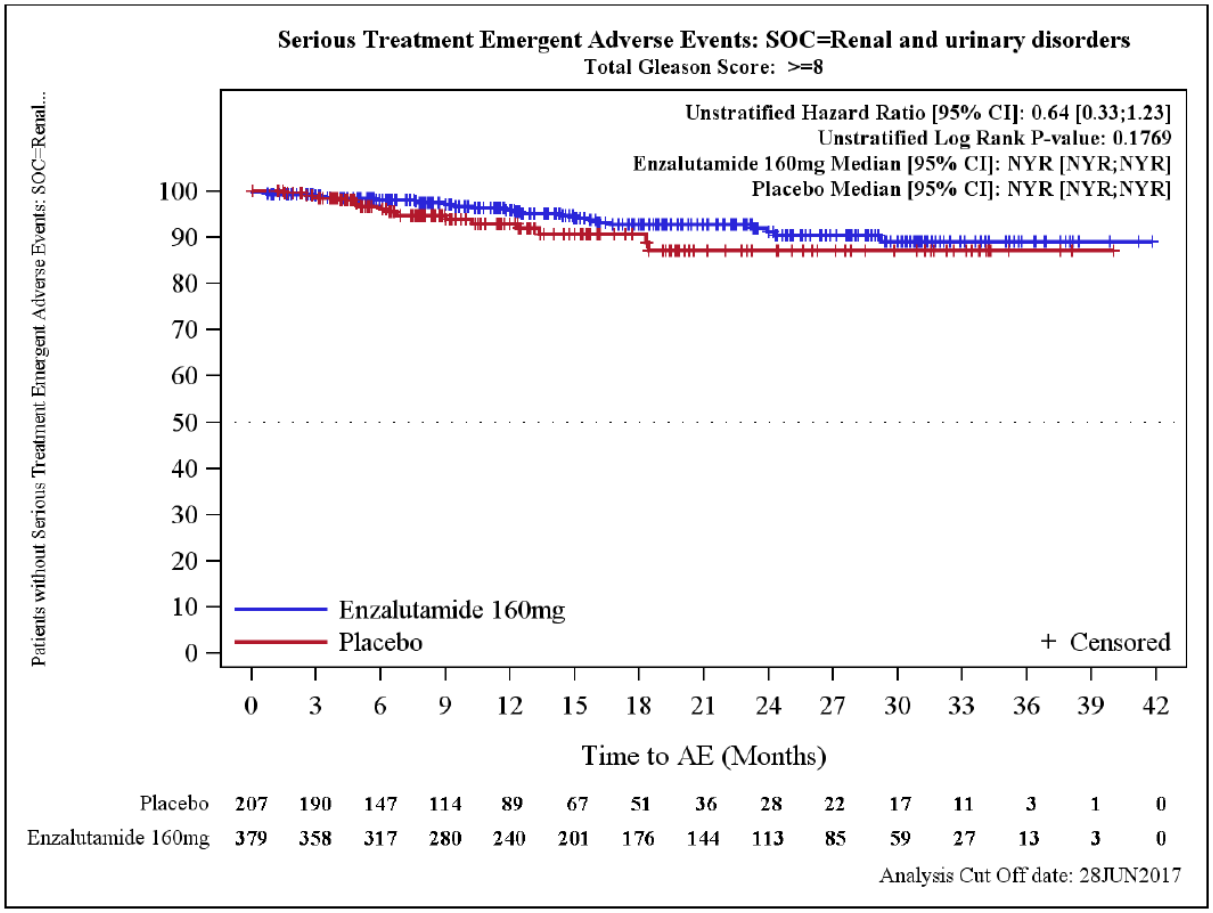

Abbildung 168: Kaplan-Meier Kurve für die Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)“

4.3.1.3.2.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen aus RCT

Wie im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurde bei Belegen ($p \leq 0{,}05$) für unterschiedliche Effektmodifikationen in den Subgruppen neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d]

Die Tabelle 4-157 zeigt die Ergebnisse für alle Endpunkte, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorlag. Diese werden im Folgenden zusammengefasst dargestellt.

In Abschnitt 4.3.1.3.2.1 findet sich eine Übersicht der *a priori* definierten Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ sowie für „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“. Diese Ergebnisse werden ebenfalls zusammenfassend beschrieben.

Ergebnisse der *a priori* definierten Subgruppenanalysen

A priori waren eine Reihe an Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ („PSA-Verdopplungszeit“, „Gebrauch von auf Knochen zielgerichtete Wirkstoffe zu Studienbeginn“, „Alter bei Studienbeginn“, „*ECOG-Performance-Status*“, „Region“, „*Gleason Score*“, „PSA-Wert bei Studienbeginn“, „LDH-Wert zu Studienbeginn“ und „Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn“) und die Sicherheitsendpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ („Auswertungszeitraum“, „Alter“, „*Body Mass Index* (BMI) zu Studienbeginn“, „Region“ und „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“) präspezifiziert. In keiner dieser Subgruppenanalysen konnte eine Effektmodifikation zwischen den einzelnen Subgruppenkategorien beobachtet werden.

Ergebnisse der a posteriori definierten Subgruppenanalysen

Schlussfolgerungen aus beobachteten Effektmodifikationen unterliegen den bekannten Einschränkungen für Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse sind aufgrund der folgenden Aspekte mit Vorsicht zu interpretieren: [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d]

- *„Geringe Power: Oft erreichen Subgruppen nicht die Stichprobengröße, die für das (inferenzstatistische) Aufdecken moderater Unterschiede nötig ist, sodass auch beim Vorliegen tatsächlicher Effekte das Ergebnis innerhalb einer Subgruppe nicht statistisch signifikant sein muss. Anders ist die Situation, wenn schon bei der Fallzahlkalkulation eine für die Subgruppenanalyse angemessene Power berücksichtigt und ein entsprechend erhöhter Stichprobenumfang geplant wurde.*

- *Vergleichbarkeit zwischen Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen: Erfolgte die Randomisierung nicht nach dem Subgruppenmerkmal stratifiziert, so könnten sich die Behandlungsgruppen bei kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen in prognostischen Faktoren unterscheiden. In diesem Fall ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen gefährdet, sodass (nicht) vorhandene Unterschiede zwischen Subgruppen allein durch diese Imbalance bedingt sein können.*

- *Effektmodifikation durch mehr als ein Subgruppenmerkmal (Wechselwirkung höherer Ordnung): Liegt für einen Endpunkt beispielsweise ein Unterschied sowohl zwischen zwei Altersgruppen als auch zwischen Männern und Frauen vor, so ist zur Interpretation eine Auswertung separat für jede Altersgruppe getrennt für Männer und Frauen nötig (also eine Analyse zu vier Subgruppen). Eine solche Auswertung liegt jedoch selten vor.*

- *[…] keinen Beweischarakter hätten, insbesondere wenn sie nicht a priori geplant wurden. Wenn Subgruppenanalysen bezüglich mehr oder weniger arbiträrer subgruppenbildender Merkmale post hoc stattfinden, könnten ihre Ergebnisse nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet werden. […]“*

Weiterhin ist zu beachten, dass das Subgruppenmerkmal „*Gleason Sore* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ bereits mit einer unterschiedlichen Prognose für die Patienten verbunden ist. Patienten mit hohem *Gleason Score* weisen per se eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Erkrankung auf.

Gesamtüberleben

Bezüglich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ zeigten sich weder im Rahmen des ersten noch im zweiten Datenschnitt Effektmodifikationen innerhalb der a posteriori durchgeführten Subgruppenanalysen.

Metastasen-freies Überleben

Für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ konnten keine signifikanten Interaktionen für die Subgruppenmerkmale beobachtet werden.

Zeit bis zur PSA-Progression

Hinsichtlich des Endpunkts „Zeit bis zur PSA-Progression“ fand sich für die Subgruppe „Region“ ein Beleg (p = 0,004) für eine Interaktion. Jedoch zeigte sich in allen drei Subgruppenausprägungen ein gleichgerichtet positiver Effekt zugunsten von Enzalutamid – die Zeit bis zur PSA-Progression war in allen drei Gruppen signifikant verlängert und spiegelte das Ergebnis der Hauptebene wider.

PSA-Ansprechen

Innerhalb der Auswertungen zum PSA-Ansprechen (Abnahme ≥ 50 %; Abnahme ≥ 90 %; Abnahme auf nicht mehr detektierbare Level) zeigte sich für das PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 % für die Subgruppe „Region“ eine signifikante Effektmodifikation. Diese war allerdings lediglich auf Basis der absoluten Risikoreduktion zu beobachten (ARR: p = 0,046; RR: p = 0,105; OR: p = 0,089). Hinsichtlich des PSA-Ansprechens – Abnahme auf nicht mehr detektierbare Level ergaben sich lediglich auf Basis der absoluten Risikoreduktion in allen Subgruppen eine Effektmodifikation (Alter: p = 0,003; Region: p = 0,001; *Gleason Score*: p = 0,041). Aufgrund von null Ereignissen im Placebo-Arm waren die einzelnen Effektschätzer der Subgruppenausprägungen allerdings nicht berechenbar und folglich nicht interpretierbar.

Alle drei Subgruppenausprägungen zeigten einen gleichgerichtet positiven Effekt zugunsten von Enzalutamid und entsprachen dem Ergebnis auf Hauptebene.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

In Bezug auf den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ konnte sowohl für die Primäranalyse (p = 0,022) als auch für die Sensitivitätsanalyse (p = 0,011) eine Interaktion für die Subgruppe „Region“ festgestellt werden. In allen Subgruppen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Enzalutamid.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ ergab sich im Rahmen der Subgruppenanalysen für das Merkmal „Region“ eine Effektmodifikation hinsichtlich der Primäranalyse. Für die Sensitivitätsanalyse konnten keine signifikanten Interaktionen festgestellt werden

Während sich für die Subgruppenkategorien „Europa“ und „Rest der Welt“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid zeigte, konnte für die Subgruppenkategorie „Nordamerika“ kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Zeit bis zur Schmerzprogression

Bezüglich des Endpunkts „Zeit bis zur Schmerzprogression“ zeigten sich keine Effektmodifikationen innerhalb der *a posteriori* durchgeführten Subgruppenanalysen.

Schmerz

Im Rahmen der Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Schmerz“ ergaben sich keine Effektmodifikationen.

Fatigue

Hinsichtlich des Endpunkts „Fatigue“ zeigten sich keine signifikanten Interaktionen für die a posteriori definierten Subgruppenmerkmale.

EQ-5D VAS

Für das erstmalige Auftreten einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um mindestens 7 mm (p = 0,022) zeigte sich eine Effektmodifikation hinsichtlich des Alters. Während die Patienten im Alter von < 75 Jahren im Enzalutamid-Behandlungsarm einen statistisch signifikanten Vorteil aufwiesen, zeigte sich in der Alterskategorie ≥ 75 Jahre kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Ergebnis der Enzalutamid-Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren wich demnach vom Ergebnis der Hauptebene ab.

Symptomatik

In Bezug auf die durchgeführten Subgruppenanalysen zur Symptomatik konnte lediglich für die Dimension – Nebenwirkungen der Hormontherapie (anhaltende Verschlechterung ≥ 6 Punkte) eine Effektmodifikation beim *Gleason Score* beobachtet werden. Während sich für die Subgruppenausprägung *Gleason Score* ≤ 7 – analog zur Hauptebene – ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid zeigte, ergab sich für Patienten mit einem *Gleason Score* ≥ 8 kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Innerhalb der Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab sich eine Effektmodifikation in der Dimension FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (anhaltende Verschlechterung ≥ 3 Punkte) hinsichtlich des *Gleason Score* und in der Dimension EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion hinsichtlich des Alters. Die Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren sowie mit einem *Gleason Score* ≤ 7 profitierten besonders von einer Behandlung mit Enzalutamid.

Sicherheit

Auf Ebene der aggregierten unerwünschten Ereignisse, unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3, schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse und zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind, wurden keine Effektmodifikationen beobachtet.

Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) konnte für das Subgruppenmerkmal Alter eine Effektmodifikation beim PT – Sturz (p = 0,006) festgestellt werden. Während sich für die Patienten < 75 Jahre kein

Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte, ergab sich für die Patienten ≥ 75 Jahre ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Enzalutamid.

Für das Subgruppenmerkmal „Region“ konnten keine signifikanten Interaktionen in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT festgestellt werden.

Bezüglich des Subgruppenmerkmals „*Gleason Score*“ ergaben sich signifikante Interaktionen beim PT – Harnwegsinfektionen und der SOC – Erkrankung der Niere und Harnwege, in der besonders die Patienten mit einem *Gleason Score* ≤ 7 von einer Behandlung mit Enzalutamid profitierten.

Zusammenfassende Bewertung der Subgruppenanalysen

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 15 Belege für eine Effektmodifikation bei 270 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Zu berücksichtigen ist, dass diesen Belegen (p-Werte) teilweise instabile Modelle zugrunde liegen, weshalb diese nur von geringer Aussagekraft sind.

Bei vier der fünfzehn Belege für eine Effektmodifikation zeigten sich gleichgerichtete Effekte in den Subgruppenausprägungen zugunsten von Enzalutamid und kein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene („Zeit bis zur PSA-Progression – Region“, „PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 % – Region“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Region“ und „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle) – Region) und drei Belege zeigten sich lediglich anhand der absoluten Risikoreduktion und konnten aufgrund von fehlenden Effektschätzern („PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr detektierbare Level – Alter, Region und *Gleason Score*“) nicht interpretiert werden. Hinsichtlich der Effektmodifikation für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zeigte sich lediglich in der Subgruppenausprägung „Nordamerika“ ein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene. Für die Patienten aus Europa konnte weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid beobachtet werden. Innerhalb der restlichen sieben Belege für eine Interaktion zeigte sich, wie in Tabelle 4-157 dargestellt, kein klares Muster, da sich für die einzelnen Subgruppenausprägungen sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Enzalutamid ergaben. Darüber hinaus besteht für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen.

Tabelle 4-157: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg ($p \leq 0{,}05$) für eine Interaktion vorlag, aus der randomisiert kontrollierten Studie PROSPER

Endpunkt Subgruppe	**Kategorie**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Morbidität			
Zeit bis zur PSA-Progression			
Region	Nordamerika	HR: 0,05 [0,03; 0,08], p < 0,0001	p = 0,004
	Europa	HR: 0,06 [0,05; 0,09], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,09 [0,07; 0,13], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie			
Region	Nordamerika	HR: 0,22 [0,12; 0,38], p < 0,0001	p = 0,022
	Europa	HR: 0,15 [0,11; 0,21], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,31 [0,22; 0,43], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle			
Region	Nordamerika	HR: 0,23 [0,13; 0,40], p < 0,0001	p = 0,011
	Europa	HR: 0,16 [0,12; 0,22], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,32 [0,23; 0,45], p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie			
Region	Nordamerika	HR: 0,85 [0,29; 2,55], p = 0,777	p = 0,019
	Europa	HR: 0,25 [0,16; 0,38], p < 0,0001	
	Rest der Welt	HR: 0,52 [0,33; 0,82], p = 0,004	
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm			
Alter	< 75 Jahre	HR: 0,71 [0,57; 0,87], p = 0,0011	p = 0,022
	≥ 75 Jahre	HR: 1,02 [0,80; 1,29], p = 0,8956	
EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)			
Gleason Score	≤ 7	HR: 1,73 [1,22; 2,44], p = 0,0016	p = 0,018
	≥ 8	HR: 0,93 [0,66; 1,31], p = 0,6925	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)			
Gleason Score	≤ 7	HR: 0,71 [0,53; 0,96], p = 0,0243	p = 0,024
	≥ 8	HR: 1,15 [0,83; 1,60], p = 0,4121	
EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)			
Alter	< 75 Jahre	HR: 1,64 [0,51; 5,31], p = 0,4042	p = 0,010
	≥ 75 Jahre	HR: 0,00 [0,00; n. b.], p = 0,0088	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Sicherheit			
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Harnwegsinfektionen (PT) – Gesamt			
Gleason Score	≤ 7 ≥ 8	HR: 0,28 [0,14; 0,55], p < 0,0001 HR: 0,83 [0,37; 1,84], p = 0,6473	p = 0,033
Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Sturz (PT) – Gesamt			
Alter	< 75 Jahre ≥ 75 Jahre	HR: 0,99 [0,52; 1,88], p = 0,9763 HR: 4,30 [1,86; 9,90], p = 0,0002	p = 0,006
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC)			
Gleason Score	≤ 7 ≥ 8	HR: 0,24 [0,13; 0,45], p < 0,0001 HR: 0,64 [0,33; 1,23], p = 0,1769	p = 0,038

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class.*

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid erfolgte anhand der randomisierten kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie (PROSPER) mit insgesamt 1.401 erwachsenen Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Alle Patienten hielten ihre bisherige Androgendeprivation bei, insofern keine operative Kastration vorlag.

Studienpopulationsebene (= Zulassungspopulationsebene)

Im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (in Modul 4A als Vergleichsgruppe bezeichnet) erwies sich die Behandlung mit Enzalutamid auf Studienpopulationsebene bezüglich der Endpunkte „Metastasen-freies-Überleben“, „Zeit bis zur PSA-Progression“, „PSA-Ansprechen“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „EQ-5D VAS“, „Symptomatik (Miktionsbeschwerden, Darmfunktion, Inkontinenzhilfe)“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P (FACT-P Gesamtpunktzahl, Seelisches Wohlbefinden, Prostatakarzinom-Subskala)“ als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Hinsichtlich einer „Fatigue“, „Symptomatik – Nebenwirkung der Hormontherapie“ sowie dem „Tod aufgrund der unerwünschten Ereignisse“ ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Vergleichsgruppe. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse und *Preferred Term* zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Enzalutamid. Bei den sonstigen Endpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe.

Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, wird in den Zusammenfassungen zu den Ergebnissen sowie in der Ableitung des Zusatznutzens nur auf die Auswertung der Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung bei den PRO-Endpunkten, definiert als Bestätigung der Verschlechterung/Schmerzprogression in einer zweiten darauffolgenden Visite, eingegangen, da diese adäquater im Vergleich zur Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ist und ein geringeres Risiko für eine lediglich temporäre Verschlechterung aufweist.

Eine Übersicht über alle Ergebnisse findet sich in Tabelle 4-158.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des ersten sowie auch des zweiten Datenschnittes waren noch nicht ausreichend Todesfälle aufgetreten, um eine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen zu zeigen. Es zeigte sich unter Enzalutamid in beiden Interimsanalysen ein numerischer Vorteil (erster Datenschnitt HR: 0,79 (95 %-KI [0,58; 1,09]), p = 0,1519; zweiter Datenschnitt HR 0,83 (95 %-KI [0,65; 1,06]), p = 0,1344).

Aufgrund von Krankheitsprogression verstarben im Enzalutamid-Arm im ersten Datenschnitt 5,5 % (51 Patienten) und im Vergleichsarm 9,6 % (45 Patienten). Im zweiten Datenschnitt betrug die Anzahl der Patienten mit einer Krankheitsprogression im Enzalutamid-Arm 11,1 % (104 Patienten) bzw. 16 % (78 Patienten) in der Vergleichsgruppe. Folglich ist davon auszugehen, dass sich in den Folgeanalysen eine deutlichere, auch statistisch belegbare Differenzierung im Überleben zwischen den beiden Behandlungsgruppen herausstellen wird. Gemäß statistischem Analyseplan sind eine weitere Interimsanalyse nach 440 aufgetretenen Ereignissen sowie eine finale Analyse zum Gesamtüberleben nach 596 Todesfällen vorgesehen.

Morbidität

Metastasen-freies Überleben

Die Patienten in der Enzalutamid-Gruppe zeigten gegenüber den Patienten in der Vergleichsgruppe mit einer etwa doppelt so langen medianen Zeit bis zur Metastasierung (36,6 Monate vs. 14,7 Monate) einen erheblichen Vorteil. Die *Hazard Ratio* betrug 0,29 (95 %-KI [0,24; 0,35], p < 0,0001).

Zeit bis zur PSA-Progression

Für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ zeigte sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,07 (95 %-KI [0,05; 0,08]) und einem p-Wert von p < 0,0001 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. Für die Patienten im Enzalutamid-Arm lag die mediane Zeit für eine PSA-Progression bei 37,2 Monaten (95 %-KI [33,2; n. e.]), während sie in der Vergleichsgruppe im Median nur 3,9 Monate betrug (95 %-KI [3,8; 4,0]).

PSA-Ansprechen

Im Rahmen der dichotomen Datenauswertungen zur PSA-Response zeigte sich in allen *a priori* definierten Schwellenwerten ein höheres Ansprechen unter Enzalutamid. Die Patienten unter Enzalutamid wiesen demnach gegenüber dem Vergleichsarm – in Abhängigkeit vom definierten Schwellenwert – ein um 11,60 – 73,96 % höheres PSA-Ansprechens auf:

- PSA-Abnahme ≥ 50 %:
  - RR: 32,47 (95 %-KI [18,09; 58,28]), p < 0,0001
  - OR: 133,85 (95 %-KI [72,24; 248,01]), p < 0,0001
  - ARR: 73,96 % (95 %-KI [70,91 %; 77,02 %]), p < 0,0001
- PSA-Abnahme ≥ 90 %:
  - RR: 130,92 [32,80; 522,53], p < 0,0001
  - OR: 295,93 (95 %-KI [73,35; 1.193,91]), p < 0,0001
  - ARR: 55,52 % (95 %-KI [52,28 %; 58,76 %]), p < 0,0001
- Abnahme des PSA-Wertes auf nicht mehr nachweisbare Level:
  - ARR: 11,60 % [2,27 %; 20,93 %], p = 0,0148

Alle Unterschiede waren statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ betrug bei Patienten der Enzalutamid-Gruppe 39,6 Monate (95 %-KI [37,8; n. e.]) im Vergleich zu 17,7 Monaten (95 %-KI [16,2; 19,7]) in der Vergleichsgruppe. Folglich war eine neue antineoplastische Therapie unter Enzalutamid im Median erst 21,9 Monate später erforderlich. Die *Hazard Ratio* von 0,21 (95 %-KI [0,17; 0,26]) mit einem p-Wert von p < 0,0001 ergab dabei einen statistisch signifikanten Vorteil der Enzalutamid-Therapie gegenüber einer Behandlung in der Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis wurde in der Sensitivitätsanalyse einschließlich der Todesfälle bestätigt (HR: 0,22 (95 %-KI [0,18; 0,27]), p < 0,0001).

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde für die Patienten im Enzalutamid-Arm noch nicht erreicht. Im Vergleichsarm betrug die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie im Median 34,0 Monate (95 %-KI [30,3; 39,7]). Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,38 (95 %-KI [0,28; 0,51], p < 0,0001) als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Dieses Ergebnis wurde in der Sensitivitätsanalyse bestätigt (HR: 0,50 (95 %-KI [0,40; 0,64]), p < 0,0001).

Fatigue

In Bezug auf die kontinuierliche Datenauswertung für die Veränderung einer „Fatigue“ in Woche 33 (LS-MD: 0,25 (95 %-KI [0,12; 0,38]), p = 0,0001) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Vergleichstherapie, welcher sich allerdings in der Auswertungswoche 97 (LS-MD: 0,13 (95 %-KI [-0,07; 0,32]), p = 0,1989) nicht bestätigte. Darüber hinaus konnte der Effekt in Woche 33 gemäß dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG (Version 5.0) nicht als klinisch relevant eingestuft werden, da das zugehörige

Konfidenzintervall zum Hedges´ g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag (Hedges‘ g: 0,20 (95 %-KI [0,07; 0,33]).

EQ-5D VAS

Die „Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 7 mm“ betrug im Median für Patienten im Enzalutamid-Arm 22,1 Monate (95 %-KI [18,5; 25,7]). Damit begann eine anhaltende Verschlechterung der EQ5D VAS ≥ 7 mm im Median 7,3 Monate später als bei Patienten im Vergleichsarm (14,8 Monate (95 %-KI [11,1; 18,2]). Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,75 (95 %-KI [0,63; 0,90]), p = 0,0013) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Enzalutamid konnte auch anhand der *minimal clinically important difference* von 10 mm bestätigt werden. Eine anhaltende Verschlechterung der EQ5D VAS ≥ 10 mm trat im Median 7,4 Monate später auf als im Vergleichsarm (25,8 Monate vs. 18,4 Monate). Der statistisch signifikante Vorteil von Enzalutamid zeigte sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,69 (95 %-KI [0,58; 0,83]) und einem p-Wert von p < 0,0001.

Symptomatik

Hinsichtlich der Symptomatik – gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 – zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Enzalutamid. Während sich signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid hinsichtlich der Dimensionen „Miktionsbeschwerden“, „Darmfunktion“ und „Inkontinenzhilfe“ ergaben, konnte für die Dimension „Nebenwirkungen der Hormontherapie“ ein Vorteil für die Vergleichsgruppe beobachtet werden.

Die mediane Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung des Symptoms „Miktionsbeschwerden“ betrug für die Patienten im Enzalutamid-Arm 36,9 Monate, wohingegen diese in der Vergleichsgruppe bereits nach 25,9 Monaten erreicht war. Mit einer *Hazard Ratio* von 0,57 (95 %-KI [0,46; 0,72]; MCID ≥ 9 Punkte) und einem p-Wert von p < 0,0001 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten im Enzalutamid-Arm. Die Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der „Darmfunktion“ (MCID ≥ 4 Punkte) betrug für die Patienten im Enzalutamid-Arm im Median 33,2 Monate (95 %-KI [29,5; n. e.]). Damit begann eine anhaltende Verschlechterung der „Darmfunktion“ im Median 7,3 Monate später als bei den Patienten im Vergleichsarm (25,9 Monate (95 %-KI [18,4; 29,7])). Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,72 (95 %-KI [0,59; 0,89], p = 0,0018) als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Auch für diejenigen Patienten, welche eine Inkontinenzhilfe benötigten, konnte eine Behandlung mit Enzalutamid eine anhaltende Verschlechterung hinsichtlich der Benötigung einer Inkontinenzhilfe (MCID ≥ 15 Punkte) gegenüber der Vergleichsgruppe statistisch signifikant hinauszögern (HR: 0,48 (95 %-KI [0,27; 0,88]), p = 0,0153).

Bezüglich der „Nebenwirkungen einer Hormontherapie“ konnte eine längere mediane Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung in der Vergleichsgruppe (36,8 Monate; 95 %-KI [29,5; n. e.]) gegenüber dem Enzalutamid-Behandlungsarm (33,2 Monate; 95 %–KI [29,6; n. e.]) beobachtet werden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 1,29 (95 %-KI [1,02; 1,63]), p = 0,0353) und spiegelt gleichermaßen ein Therapieansprechen unter der Behandlung mit Enzalutamid wider.

Bezüglich der weiteren Morbiditätsendpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Im Rahmen der Auswertungen zur anhaltenden Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P konnte in einigen der Dimensionen (FACT-P Gesamtpunktzahl, FACT-P – Seelisches Wohlbefinden, FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala) bei den Patienten unter der Behandlung mit Enzalutamid ein Vorteil festgestellt werden.

Die mediane „Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der FACT-P Gesamtpunktzahl (MCID ≥ 10 Punkte)“ betrug bei Patienten der Enzalutamid-Gruppe 22,1 Monate (95 %-KI [18,6; 25,9]) im Vergleich zu 18,4 Monaten (95 %-KI [14,9; 19,4]) in der Vergleichsgruppe. Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,82 (95 %-KI [0,69; 0,99], p = 0,0369) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. Hinsichtlich des Vorteils von Enzalutamid auf das seelische Wohlbefinden des FACT-P (MCID ≥3 Punkte) konnte eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um 7,2 Monate beobachtet werden (36,7 Monate vs. 29,5 Monate). Die *Hazard Ratio* lag bei 0,68 (95 %-KI [0,55; 0,85]), p = 0,0008). Der Vorteil einer Behandlung mit Enzalutamid spiegelte sich auch in der „FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala“ wider. Die „Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung in der „FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (MCID ≥ 3 Punkte)“ betrug für Patienten im Enzalutamid-Arm im Median 18,4 Monate (95 %-KI [14,9; 18,7]). Damit begann eine anhaltende Verschlechterung in der FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala 3,7 Monate später als bei Patienten im Vergleichsarm (14,7 Monate (95 %-KI [11,1; 16,2]). Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,79 (95 %-KI [0,67; 0,93]), p = 0,0042) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe.

Für die weiteren Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit

Aggregierte unerwünschte Ereignisse

Auf Ebene der aggregierten unerwünschten Ereignisse zeigten sich – mit Ausnahme der Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse – keine Unterschiede zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe.

Hinsichtlich der Todesfälle ergibt sich gesamthaft ein leichter Vorteil für Enzalutamid (11,0 % vs. 13,2 %), welcher sich bei den progressionsassoziierten Todesfällen (5,5 % vs. 9,6 %) deutlich zeigt. Erklärungsbedürftig ist die signifikant erhöhte Anzahl „Zum Tod führende UEs, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ (32 vs. 3 bzw. 3,4 % vs. 0,6 %; (HR: 3,63 (95 %-KI [1,11; 11,93]) p = 0,0231)). Hierbei ist zu betonen, dass nur 2 der 32 Todesfälle im Enzalutamid-Arm der Studienmedikation zugesprochen wurden. Zudem trat die überwiegende Anzahl der Todesfälle im Enzaltutamid-Arm (19 [2,4 %]) > 365 Tage nach Beginn der Studienmedikation auf. Durch die frühzeitige Krankheitsprogression im Vergleichsarm und dem damit einhergehenden Wechsel auf eine Folgetherapie wurden diese Todesfälle nicht mehr den unerwünschten Ereignissen zugeordnet, da diese außerhalb der *Safety-Reporting Period* (inklusive 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) auftraten. Dieser zeitliche Unterschied war so lang, dass sich dieser auch mittels der zeitadjustierten Auswertung (*Time-to-Event*-Analyse) nicht mehr adäquat abbilden ließ. Zudem zeigten sich in den Auswertungen nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Muster für das Auftreten einzelner Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term

Wie im Endpunktabschnitt 4.3.1.3.1.4.2 und 4.3.1.3.1.4.3 beschrieben, wird nachfolgend überwiegend auf die *Preferred Terms* eingegangen, da die Unterschiede in den Systemorganklassen aus diesen resultieren. Beobachtete Unterschiede hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden ebenso in den Auswertungen nach Systemorganklasse und *Preferred Term* identifiziert, weshalb diese hier nicht doppelt berichtet werden. Insgesamt zeigten sich sowohl Vorteile für eine Behandlung mit Enzalutamid als auch der Vergleichsgruppe hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT.

Erkrankung des Nervensystems (SOC): Eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) trat in der Enzalutamid-Gruppe bei 32,5 % (302/930) der Patienten im Vergleich zu 14,8 % (69/465) der Patienten in der Vergleichsgruppe auf. Das Wahrscheinlichkeit auf Basis der *Hazard Ratio* für das Auftreten einer Erkrankung des Nervensystems (SOC) war unter der Enzalutamid-Behandlung signifikant erhöht (HR: 2,14 (95 %-KI [1,64; 2,78]), p < 0,0001). Die höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Erkrankung des Nervensystems (SOC) konnte ebenso auf Ebene der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 beobachtet werden (HR: 2,40 (95 %-KI [1,01; 5,71], p = 0,0412)).

Erkrankung der Niere und der Harnwege (SOC): Der Vorteil von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe zeigte sich für die Systemorganklasse „Erkrankung der Niere und Harnwege“ über alle Schweregrad hinweg. Da mit Ausnahme der Abbrüche aufgrund von UE die einzelnen PTs ebenfalls einen Unterschied zeigen, wird vorliegend nur auf den Effekt zu den Behandlungsabbrüchen eingegangen. Bezogen auf die Behandlungsabbrüche aufgrund einer Erkrankung der Niere und der Harnwege wurde in beiden Behandlungsgruppen die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,15 (95 %-KI [0,04; 0,61]), p = 0,0022) als die statistisch signifikant überlegene Therapie.

Fatigue (PT): Unter der Behandlung mit Enzalutamid (32,6 %) erlitten mehr Patienten eine Fatigue (PT) als in der Vergleichsgruppe (13,8 %). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 2,45 95 %-KI [1,87; 3,21], p < 0,0001). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich ebenso auf Ebene der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 3,75 (95 %-KI [1,13; 12,42]), p = 0,0203) sowie für die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschtem Ereignis (HR > 100 (95 %-KI [0,00; n. b.]), p = 0,0031).

Harnwegsinfektionen (PT): Eine Behandlung mit Enzalutamid führt zu einer statistisch signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit (relativ) eine Harnwegsinfektion zu erleiden (HR: 0,46 (95 %-KI [0,28; 0,74]), p = 0,0012). Für 4,1 % der Patienten im Enzalutamid-Arm und für 6,5 % der Patienten der Vergleichsgruppe wurde eine Harnwegsinfektion dokumentiert. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid konnte ebenfalls für die schwerwiegenden Harnwegsinfektionen beobachtet werden (HR: 0,29 (95 %-KI [0,09; 0,98]), p = 0,0341).

Sturz (PT): Die Auswertung zum PT „Sturz“ zeigte mit einer *Hazard Ratio* von 2,01 (95 %-KI [1,23; 3,28], p = 0,0046) eine statistisch signifikante Überlegenheit der Vergleichsgruppe.

Gewichtsabnahme (PT): Insgesamt trat bei mehr Patienten in der Enzalutamid-Gruppe (5,9 %) eine Gewichtsabnahme auf als in der Vergleichsgruppe (1,5 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 3,36 (95 %-KI [1,53; 7,40]), p = 0,0014).

Appetitabnahme (PT): Eine Appetitabnahme konnte bei mehr Patienten in der Enzalutamid-Gruppe (9,6 %) als bei den Patienten in der Vergleichsgruppe (3,9 %) beobachtet werden. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 2,21 (95 %-KI [1,33; 3,67]), p = 0,0018).

Schwindelgefühl (PT): Die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid zeigten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Schwindelgefühls, welches statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe war (HR: 2,02 (95 %-KI [1,24; 3,29]), p = 0,0038).

Kopfschmerz (PT): Während der Studie traten unter Enzalutamid bei etwa doppelt so vielen Patienten Kopfschmerzen auf wie in der Vergleichsgruppe (9,1 % vs. 4,5 %). Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 1,91 statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (95 %-KI [1,19; 3,09], p = 0,0069).

Hämaturie (PT): Für das unerwünschte Ereignis „Hämaturie“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,65 (95 %-KI [0,43; 0,99]), p = 0,0410), welcher auch auf Ebene der CTCAE Grad ≥ 3 Ereignisse beobachtet werden konnte (HR: 0,44 (95 %-KI [0,21; 0,92]), p = 0,0255).

Harnretention (PT): Im Rahmen der Studie traten unter Enzalutamid weniger Ereignisse einer Harnretention auf (2,2 %) als in der Vergleichsgruppe (6,0 %). Das Ergebnis war mit einer *Hazard Ratio* von 0,22 statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (95 %-KI [0,12; 0,40], p < 0,0001). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich ebenso für die unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 0,27 (95 %-KI [0,10; 0,77]), p = 0,0087) sowie für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer Harnretention (HR: 0,26 (95 %-KI [0,07; 0,97]), p = 0,0315).

Hitzewallung (PT): Eine Behandlung mit Enzalutamid führte zu einer höheren Wahrscheinlichkeit (relativ) eine Hitzewallung zu erleiden (HR: 1,59 (95 %-KI [1,09; 2,30]), p = 0,0145). Für 13,0 % der Patienten im Enzalutamid-Arm und für 7,7 % der Patienten im Vergleichsarm, wurde eine Hitzewallung dokumentiert.

Hypertonie (PT): Die Auswertung zum PT „Hypertonie“ zeigte mit einer *Hazard Ratio* von 1,97 (95 %-KI [1,27; 3,08]), p = 0,0022) eine statistisch signifikante Überlegenheit der Vergleichsgruppe.

Rückenschmerz (PT): Bei den Patienten unter Enzalutamid traten statistisch signifikant weniger (0,1 % vs. 0,6 %) schwerwiegende Rückenschmerzen auf als in der Vergleichsgruppe (HR: 0,08 (95 %-KI [0,01; 0,84]), p = 0,0086).

Akutes Nierenversagen (PT): Unter der Behandlung mit Enzalutamid (0,4 %) erlitten weniger Patienten das schwerwiegende unerwünschte Ereignis eines akuten Nierenversagens als in der Vergleichsgruppe (1,5 %). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,19 (95 %-KI [0,05; 0,66]), p = 0,0039). Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigte sich ebenso hinsichtlich der CTCAE Grad ≥ 3 Ereignisse mit einer *Hazard Ratio* von 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,72], p = 0,0065).

Lungenembolie (PT): Während der Studie traten bei 0,3 % der Patienten unter Enzalutamid bzw. bei 1,1 % in der Vergleichsgruppe eine Lungenembolie nach CTCAE Grad ≥ 3 auf, welche eine statistische Signifikanz zugunsten von Enzalutamid erreichte (HR: 0,19 (95 %-KI [0,04; 0,79]), p = 0,0114).

Insgesamt lässt sich aus den Auswertungen zu den Systemorganklassen und *Preferred Terms* ableiten, dass sich sowohl Vorteile als auch Nachteile hinsichtlich einer Behandlung mit

Enzalutamid zeigen. Während es sich bei den Nachteilen überwiegend um die in der Fachinformation aufgeführten häufigen und sehr häufigen Nebenwirkungen handelt (z. B. Fatigue, Sturz, Kopfschmerzen), zeigen sich unter Enzalutamid insbesondere positive Effekte auf die Niere und Harnwege (Harnretention, Hämaturie, akutes Nierenversagen), welche durch die Prostatakarzinomerkrankung hervorgerufen werden. Ein geringeres Auftreten dieser Ereignisse ist mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid gleichzusetzen. Gemäß Literatur werden die Patienten im nicht-metastasierten Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit am häufigsten durch diese Symptome beeinträchtigt. [Tomaszewski 2017] Darüber hinaus zeigen sich die positiven Effekte insbesondere für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 sowie auch bei den Abbrüchen aufgrund von UE vorteilhaft.

Die bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind hingegen gut behandelbar, mittels Prophylaxe vorbeugbar und im Vergleich zur Erkrankung von geringerer klinischer Relevanz (z. B. Kopfschmerz). Zudem konnten die Nachteile unter Enzalutamid fast ausschließlich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse beobachtet werden. Lediglich das PT „Fatigue“ (unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3, Studienabbruch aufgrund von UE) und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3) zeigten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich unterschiedlicher Schweregrade. Im Gegensatz dazu zeigen sich die Vorteile von Enzalutamid hinsichtlich der prostatakarzinom-spezifischen unerwünschten Ereignisse sowie auch der Lungenembolie und den Rückenschmerzen – welche voraussichtlich ebenso auf das Prostatakarzinom zurückzuführen sind – vor allem bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschten Ereignissen nach CTCAE Grad ≥ 3

Subgruppenebene

Für alle Endpunkte wurden Analysen auf Subgruppenebene durchgeführt. Dabei waren Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Metastasen-freies Überleben“, „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ präspezifiziert, alle anderen Subgruppenanalysen wurden *post hoc* durchgeführt (Details siehe Abschnitt 4.2.5.5). Die Ergebnisse zu allen Subgruppenanalysen wurden sowohl tabellarisch als auch deskriptiv im 4.3.1.3.2 dargestellt.

Schlussfolgerungen aus beobachteten Effektmodifikationen ($p \leq 0{,}05$) unterliegen den bekannten Einschränkungen für *a posteriori* durchgeführte Analysen und multiplem Testen.

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 15 Belege für eine Effektmodifikation bei 270 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Zu berücksichtigen ist, dass diesen Belegen (p-Werte) teilweise instabile Modelle zugrunde liegen, weshalb diese nur von geringer Aussagekraft sind.

Bei vier der fünfzehn Belege für eine Effektmodifikation zeigten sich gleichgerichtete Effekte in den Subgruppenausprägungen zugunsten von Enzalutamid und kein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene („Zeit bis zur PSA-Progression – Region“, „PSA-Ansprechen –

Abnahme ≥ 50 % – Region“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Region“ und „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle) – Region). Drei Belege zeigten sich lediglich anhand der absoluten Risikoreduktion und konnten aufgrund von fehlenden Effektschätzern („PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr detektierbare Level – Alter, Region und *Gleason Score*“) nicht interpretiert werden. Hinsichtlich der Effektmodifikation für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zeigte sich lediglich in der Subgruppenausprägung „Nordamerika“ ein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene. Für die Patienten aus Europa konnte weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid beobachtet werden. Innerhalb der restlichen sieben Belege für eine Interaktion zeigte sich, wie in Tabelle 4-157 dargestellt, kein klares Muster, da sich für die einzelnen Subgruppenausprägungen sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Enzalutamid ergaben. Darüber hinaus besteht für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen.

Eine ausführliche Beschreibung und Diskussion der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Tabelle 4-158: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Mortalität					
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (insgesamt 165 Todesfälle; 28.06.2017)					
933	n. e. [n. e.; n. e.]	468	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,58; 1,09]	p = 0,1519
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (insgesamt 288 Todesfälle; 31.05.2018)					
933	n. e. [49,9; n. e.]	468	n. e. [49,4; n. e.]	0,83 [0,65; 1,06]	p = 0,1344
Morbidität					
Metastasen-freies Überleben (MFS)					
933	36,6 [33,1; n. e.]	468	14,7 [14,2; 15,0]	0,29 [0,24; 0,35]	p < 0,0001
Einzelkomponente – Nachweis der Metastasierung mittels radiographischer Beurteilung					
933	n. e. [34,2; n. e.]	468	14,8 [14,5; 15,6]	0,25 [0,21; 0,31]	p < 0,0001
Einzelkomponente – Todesfälle					
933	n. e. [n. e.; n. e.]	468	n. e. [n. e.; n. e.]	2,50 [0,88; 7,10]	p = 0,076
Zeit bis zur PSA-Progression					
933	37,2 [33,2; n. e.]	468	3,9 [3,8; 4,0]	0,07 [0,05; 0,08]	p < 0,0001
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 %					
933	712 (76,3)	468	11 (2,4)	32,47 [18,09; 58,28] 133,85 [72,24; 248,01] 73,96 % [70,91 %; 77,02 %]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 90 %					
933	522 (55,9)	468	2 (0,4)	130,92 [32,80; 522,53] 295,93 [73,35; 1.193,91] 55,52 % [52,28 %; 58,76 %]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr nachweisbare Level					
933	90 (9,6)	468	0 (0,0)	n. a. n. a. 11,60 % [2,27 %; 20,93 %]	n. a. n. a. p = 0,0148
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie					
933	39,6 [37,8; n. e.]	468	17,7 [16,2; 19,7]	0,21 [0,17; 0,26]	p < 0,0001
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich der aufgetretenen Todesfälle					
933	39,6 [37,8; n. e.]	468	17,5 [15,9; 19,5]	0,22 [0,18; 0,27]	p < 0,0001
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie					
933	n. e. [38,1; n. e.]	468	39,7 [38,9; 41,3]	0,38 [0,28; 0,51]	p < 0,0001
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse „Chemotherapie-freies Überleben (einschließlich Todesfälle)“					
933	38,1 [37,8; n. e.]	468	34,0 [30,3; 39,7]	0,50 [0,40; 0,64]	p < 0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)					
933	18,5 [18,3; 22,1]	468	18,5 [14,8; 25,8]	0,98 [0,82; 1,18]	p = 0,8383
Zeit bis zur anhaltenden Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)					
933	34,7 [29,7; 36,9]	468	30,5 [22,1; n. e.]	0,82 [0,66; 1,03]	p = 0,0850
N	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI)**	**p-Wert**
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 33					
838	0,38 (0,10)	415	0,18 (0,13)	0,20 [-0,07; 0,46]	p = 0,1418

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI)**	**p-Wert**
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 97					
838	0,44 (0,12)	415	0,63 (0,21)	-0,19 [-0,64; 0,26]	p = 0,4149
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 33					
838	0,44 (0,07)	415	0,28 (0,10)	0,16 [-0,04; 0,36]	p = 0,1229
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 97					
838	0,56 (0,09)	415	0,73 (0,15)	-0,18 [-0,51; 0,15]	p = 0,2944
Mittlere Schmerzintensität (Mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 33					
838	0,32 (0,07)	415	0,21 (0,09)	0,11 [-0,08; 0,30]	p = 0,2677
Mittlere Schmerzintensität (Mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 97					
838	0,45 (0,09)	415	0,48 (0,16)	-0,04 [-0,38; 0,31]	p = 0,8378
Fatigue („I have a lack of energy“) in Woche 33					
838	0,47 (0,05)	415	0,21 (0,06)	0,25 [0,12; 0,38] Hedges´ g: 0,20 [0,07; 0,33]	p = 0,0001
Fatigue („I have a lack of energy“) in Woche 97					
838	0,46 (0,06)	415	0,33 (0,09)	0,13 [-0,07; 0,32]	p = 0,1989
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm					
933	11,1 [7,8; 11,2]	468	7,5 [7,4; 11,0]	0,83 [0,71; 0,97]	p = 0,0194
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 mm					
933	22,1 [18,5; 25,7]	468	14,8 [11,1; 18,2]	0,75 [0,63; 0,90]	p = 0,0013

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 mm					
933	14,6 [11,1; 14,8]	468	11,0 [7,5; 11,1]	0,79 [0,67; 0,93]	p = 0,0044
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 mm					
	25,8 [22,4; 30,0]	468	18,4 [14,8; 18,7]	0,69 [0,58; 0,83]	p < 0,0001
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 9 Punkte)					
933	29,4 [22,1; 33,1]	468	18,3 [14,7; 22,1]	0,72 [0,60; 0,87]	p = 0,0005
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte)					
933	36,9 [33,3; n. e.]	468	25,9 [18,5; 29,5]	0,57 [0,46; 0,72]	p < 0,0001
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 4 Punkte)					
933	18,3 [14,8; 18,6]	468	11,3 [11,1; 14,8]	0,80 [0,67; 0,95]	p = 0,0118
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 4 Punkte)					
933	33,2 [29,5; n. e.]	468	25,9 [18,4; 29,7]	0,72 [0,59; 0,89]	p = 0,0018
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 6 Punkte)					
933	14,8 [11,3; 18,5]	468	24,2 [18,5; 30,8]	1,31 [1,08; 1,59]	p = 0,0056
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)					
933	33,2 [29,6; n. e.]	468	36,8 [29,5; n. e.]	1,29 [1,02; 1,63]	p = 0,0353
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 15 Punkte)					
933	25,9 [18,4; 33,4]	468	21,9 [11,0; n. e.]	0,92 [0,55; 1,53]	p = 0,7401
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 15 Punkte)					
933	n. e. [33,2; n. e.]	468	24,2 [11,1; n. e.]	0,48 [0,27; 0,88]	p = 0,0153

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 Punkte)					
933	11,0 [7,6; 11,1]	468	11,1 [11,0; 14,7]	1,07 [0,92; 1,26]	p = 0,3794
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 Punkte)					
933	18,8 [18,4; 22,1]	468	18,5 [16,2; 22,1]	0,93 [0,78; 1,12]	p = 0,4383
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
933	11,1 [11,0; 14,7]	468	11,1 [11,1; 14,7]	0,97 [0,82; 1,14]	p = 0,7004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
933	22,1 [18,6; 25,9]	468	18,4 [14,9; 19,4]	0,82 [0,69; 0,99]	p = 0,0369
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	7,9 [7,5; 11,1]	468	11,5 [11,1; 14,8]	1,28 [1,08; 1,50]	p = 0,0037
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	18,6 [16,8; 22,2]	468	19,4 [18,3; 25,8]	1,15 [0,96; 1,38]	p = 0,1350
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	18,4 [14,8; 22,2]	468	14,8 [11,1; 18,6]	0,88 [0,73; 1,05]	p = 0,1533
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	34,0 [29,6; n. e.]	468	29,5 [25,8; n. e.]	0,87 [0,71; 1,08]	p = 0,2187
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	25,8 [22,0; 29,4]	468	18,4 [14,7; 18,6]	0,84 [0,70; 1,01]	p = 0,0697
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	36,7 [33,1; 38,2]	468	29,5 [22,2; 33,2]	0,68 [0,55; 0,85]	p = 0,0008

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	11,0 [7,5; 11,1]	468	11,1 [10,7; 14,6]	1,07 [0,91; 1,25]	p = 0,4188
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	18,6 [18,2; 22,1]	468	18,4 [14,8; 18,7]	0,94 [0,79; 1,13]	p = 0,5235
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	7,8 [7,5; 11,1]	468	7,7 [7,4; 11,1]	0,85 [0,73; 0,99]	p = 0,0362
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)					
933	18,4 [14,9; 18,7]	468	14,7 [11,1; 16,2]	0,79 [0,67; 0,93]	p = 0,0042
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
933	n. e. [n. e.; n. e.]	468	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,83; 1,31]	p = 0,7107
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)					
933	n. e. [37,0; n. e.]	468	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,77; 1,24]	p = 0,8570
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)					
933	29,5 [11,1; n. e.]	468	14,7 [7,4; n. e.]	1,16 [0,42; 3,21]	p = 0,7805
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 12 Punkte)					
933	29,5 [26,0; n. e.]	468	18,4 [11,8; n. e.]	0,53 [0,16; 1,80]	p = 0,3016
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse					
930	1,0 [0,9; 1,3]	465	2,8 [1,9; 3,6]	1,32 [1,16; 1,50]	p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
930	1,0 [0,9; 1,4]	465	2,9 [1,9; 3,6]	1,32 [1,17; 1,50]	p < 0,0001

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.]	p = 0,2251
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	3,87 [0,49; 30,65]	p = 0,1676
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,08 [1,02; 4,27]	p = 0,0402
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,95 [1,26; 3,01]	p = 0,0023
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,19; 1,14]	p = 0,0884
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,67; 2,32]	p = 0,4828
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.]	p = 0,1704
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Gesamt					
930	22,1 [14,9; 27,8]	465	36,8 [26,9; n. e.]	1,76 [1,44; 2,14]	p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Gesamt					
930	n. e. [36,5; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	1,44 [1,06; 1,96]	p = 0,0202
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	1,56 [1,12; 2,17]	p = 0,0074
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,14 [1,64; 2,78]	p < 0,0001

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,40 [1,01; 5,71]	p = 0,0412
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Gesamt					
930	n. e. [38,4; n. e.]	465	32,8 [29,4; n. e.]	0,55 [0,44; 0,69]	p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Anteil SUE					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	0,39 [0,25; 0,60]	p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	0,44 [0,28; 0,69]	p = 0,0002
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Anteil Abbrüche					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,15 [0,04; 0,61]	p = 0,0022
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Gefäßerkrankung (SOC) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,22; 2,07]	p = 0,0006
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Fatigue (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,45 [1,87; 3,21]	p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Fatigue (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	3,75 [1,13; 12,42]	p = 0,0203
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Fatigue (PT) – Anteil Abbrüche					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.]	p = 0,0031
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnwegsinfektionen (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,28; 0,74]	p = 0,0012
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnwegsinfektionen (PT) – Anteil SUE					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,29 [0,09; 0,98]	p = 0,0341

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Sturz (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	2,01 [1,23; 3,28]	p = 0,0046
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Gewichtsabnahme (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	3,36 [1,53; 7,40]	p = 0,0014
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Appetitabnahme (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [1,33; 3,67]	p = 0,0018
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Schwindelgefühl (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,02 [1,24; 3,29]	p = 0,0038
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Kopfschmerz (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,91 [1,19; 3,09]	p = 0,0069
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Hämaturie (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,43; 0,99]	p = 0,0410
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Hämaturie (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,21; 0,92]	p = 0,0255
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnretention (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,12; 0,40]	p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnretention (PT) – Anteil SUE					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	40,8 [n. e.; n. e.]	0,27 [0,10; 0,77]	p = 0,0087
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnretention (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,26 [0,07; 0,97]	p = 0,0315
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Hitzewallung (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,09; 2,30]	p = 0,0145

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Hypertonie (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,97 [1,27; 3,08]	p = 0,0022
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Rückenschmerzen (PT) – Gesamt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,08 [0,01; 0,84]	p = 0,0086
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Akutes Nierenversagen (PT) – Anteil SUE					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	0,19 [0,05; 0,66]	p = 0,0039
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Akutes Nierenversagen (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	0,21 [0,06; 0,72]	p = 0,0065
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Lungenembolie (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,04; 0,79]	p = 0,0114
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3					
930	n. e. [32,7; n. e.]	465	n. e. [26,9; n. e.]	1,08 [0,87; 1,35]	p = 0,4931
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 – Progressionsbereinigt					
30	n. e. [34,1; n. e.]	465	33,1 [26,9; n. e.]	1,06 [0,85; 1,33]	p = 0,6139
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
930	n. e. [38,4; n. e.]	465	n. e. [32,9; n. e.]	0,96 [0,74; 1,23]	p = 0,7383
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt					
930	n. e. [38,4; n. e.]	465	n. e. [32,9; n. e.]	0,90 [0,70; 1,17]	p = 0,4436
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,70; 1,53]	p = 0,8518

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Progressionsbereinigt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,66; 1,52]	p = 0,9977
Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	3,63 [1,11; 11,93]	p = 0,0231
Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind – Progressionsbereinigt					
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	4,10 [0,97; 17,38]	p = 0,0382

ADT: Androgendeprivationstherapie; ARR: Absolute Risikoreduktion; BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS-*Mean*: *Least Square Mean*; LS-MD: *Least Square Mean Differences*; MFS: Metastasen-freies Überleben; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OR: *Odds Ratio*; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler (*standard error*); SOC: *System Organ Class;* UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-159: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-160: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-161: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-162: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-163: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht durchgeführt.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-164: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	**Zeitliche Parallelität der Gruppen**	**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
			Patient	**Behandelnde Personen**		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-165: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-166: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht durchgeführt.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-167: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzklassifizierung

Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation *„Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.“* liegt eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie vor. Es handelt sich um eine multizentrische, multinationale, placebokontrollierte Phase-III-Studie in welcher insgesamt 1.401 Patienten mit hohem Risiko für eine Metastasierung, aufgeteilt im Verhältnis 2:1 auf die beiden Behandlungsarme Enzalutamid (933 Patienten) und Placebo (468 Patienten; im Dokument als Vergleichsgruppe bezeichnet), untersucht wurden. Die Patienten in beiden Studienarmen behielten neben der Therapie mittels Enzalutamid bzw. Placebo die bestehende konventionelle Androgendeprivation bei. Diese war definiert als eine operative Kastration bzw. eine medikamentöse Kastration mittels der Behandlung von LHRH-Analoga. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch behandelnder Arzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert. Die Studie ist somit hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018] Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Studienqualität

Verzerrungspotential auf Studienebene

In der Studie wurden keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, identifiziert. Das Studiendesign (Randomisierung, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Placebokontrolle, Verblindung von Patienten, Untersuchern und Mitarbeitern des Sponsors sowie die Übereinstimmung in Form von Aussehen und Verpackung der Studienmedikationen) wurde konsequent umgesetzt, und die Auswertung erfolgte umfassend und transparent. Von einer Verzerrung aufgrund eines möglichen *cross-over* der Vergleichsgruppen-Patienten in die Behandlungsgruppe konnte nicht ausgegangen werden. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher für die Studie mit „niedrig“ beurteilt, und es kann davon ausgegangen werden, dass das Gesamtergebnis der Studie nicht relevant verzerrt ist.

Validität der Endpunkte und Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Neben den Sicherheitsparametern „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“, „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT)“, „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ wurden zusätzlich die Endpunkte „Metastasen-freies Überleben“, „Gesamtüberleben“, „Zeit bis zur PSA-Progression“, „PSA-Ansprechen“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „Zeit bis zur Schmerzprogression“, „Schmerz“, „Fatigue“, „EQ-5D VAS“, „Symptomatik“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ berücksichtigt. Diese Endpunkte sind etabliert, wurden als patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und sind im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA [European Medicines Agency (EMA) 2017] und der *Prostate Cancer Working Group* [Bubley 1999, Scher 2008] zur Planung klinischer Studien in der Onkologie bzw. beim Prostatakarzinom.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte mit Ausnahme der Dimensionen „Inkontinenzhilfe“ und „Sexualfunktion“ des EORTC QLQ-PR25 als niedrig eingestuft. Um der differierenden Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen Rechnung zu tragen, wurden für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte bei Vorliegen von validen Responsekriterien sowie für die Sicherheitsparameter zeitadjustierte Auswertungen (*Time-to-Event*-Analysen) durchgeführt.

Da hinsichtlich der Dimension „Inkontinenzhilfe“ bzw. „Sexualfunktion“ lediglich diejenigen Patienten die Fragen beantworten können, die eine Inkontinenzhilfe benötigen bzw. innerhalb der letzten vier Wochen eine sexuelle Aktivität aufweisen, ist der Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen (Enzalutamid: 12,8 % vs. Vergleichsgruppe: 13,5 % [Inkontinenzhilfe]; Enzalutamid: 5,3 % vs. Vergleichsgruppe: 5,1 % [Sexualfunktion]) sehr gering. Basierend auf dem geringen Anteil der Patienten ist eine mögliche Verzerrung nicht auszuschließen, weshalb für die Dimensionen „Inkontinenzhilfe“ und „Sexualfunktion“ ein hohes Verzerrungspotenzial in Betracht gezogen wird.

Für randomisierte klinische Studien gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018]. Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und überwiegend auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für die Endpunkte mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial ein „Hinweis“ sowie für die Endpunkte „Inkontinenzhilfe“ und „Sexualfunktion“ ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Enzalutamid erfolgte anhand der randomisierten placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie (PROSPER) mit insgesamt 1.401 erwachsenen Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Alle Patienten hielten ihre bisherige Androgendeprivation bei, insofern keine operative Kastration vorlag. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde dementsprechend in der Studie vollumfänglich umgesetzt.

Die Aussagekraft der Nachweise für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte wurde – mit Ausnahme der Dimensionen „EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe“ und „Sexualfunktion“ – aufgrund der endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenziale als „hoch“ eingeschätzt. Ebenso konnte auch das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als „niedrig“ eingestuft werden. Entsprechend der Methoden des IQWiG wird bei Vorliegen von einer qualitativ hochwertigen Studie die Aussagekraft für einen Zusatznutzen als „Hinweis“ gewertet (siehe auch Abschnitt 4.4.1, Aussagekraft der Nachweise). Für die

Dimension des EORTC QLQ-PR25 kann unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotentials nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, kann von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientenpopulation mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (nmCRPC) aus der PROSPER-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Bei der im vorliegenden Dossier adressierten Patientenpopulation mit Hochrisiko-nmCRPC handelt es sich um ein palliatives Erkrankungsstadium, in dem die Patienten für die Schwere der Erkrankung einen guten Gesundheitszustand sowie ein überwiegend asymptomatisches Krankheitsbild aufweisen. Eine gewisse Symptomatik (z. B. Anämie, Gynäkomastie, Osteoporose) kann aufgrund der Nebenwirkungen der Androgendeprivationstherapie bestehen. [Tomaszewski 2017, Tombal 2012] Um den angesichts der palliativen Situation guten Gesundheitszustand sowie das asymptomatische Krankheitsbild der Patienten zu erhalten, ist es von besonderer Bedeutung eine Metastasierung so lange wie möglich hinauszuzögern, für welche die Patienten ein hohes Risiko aufweisen. So entwickeln gemäß Literatur circa ein Drittel aller Patienten innerhalb von zwei Jahren eine Metastase. [Tombal 2012] Die Progression vom nicht-metastasierten zum metastasierten Stadium ist mit einer schnellen und signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z. B. durch Knochenschmerzen, Lymphödeme oder Depressionen) [Merseburger 2013, Sullivan 2007] sowie mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden. Weiterhin werden bei 80 % der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom Knochenmetastasen diagnostiziert, wodurch die betroffenen Patienten oftmals unter Schmerzen in den Knochen, an Frakturen, Rückenmarkskompression, Wirbeleinbrüchen sowie weiteren Komplikationen im Bereich des Skeletts leiden. [Howard 2016, Kirby 2011] Das Vorhandensein von Knochenmetastasen führt häufig zur Notwendigkeit weiterer systemischer Behandlungsmethoden, inklusive Chemotherapie. [Smith 2013] Auch wenn eine Chemotherapie für die Patienten mit CRPC Überlebensvorteile bringt, kann sie schwächende oder sogar lebensbedrohliche Toxizität hervorrufen, welche der Überwachung bedarf. [Singer 2012] Für erwachsene Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und insbesondere für Patienten die ein hohes Risiko für eine Metastasierung aufweisen, gibt es bisher keinen therapeutischen Standard sowie keine Therapieoptionen, die nachweislich die Zeit bis zur Metastasierung, und damit einhergehend das Gesamtüberleben, positiv beeinflussen. [Gillessen 2015] Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht ein sehr hoher therapeutischer Bedarf.

Statistisch signifikante Vorteile von Enzalutamid zeigten sich auf Studienpopulationsebene bezüglich der Endpunkte „Metastasen-freies Überleben“, „Zeit bis zur PSA-Progression“, „PSA-Ansprechen“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „EQ-5D VAS“, „Symptomatik (Miktionsbeschwerden, Darmfunktion, Inkontinenzhilfe)“ sowie der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P (FACT-P Gesamtpunktzahl, Seelisches Wohlbefinden, Prostatakarzinom-Subskala)“. Hinsichtlich einer „Fatigue“, „Symptomatik – Nebenwirkung der Hormontherapie“ sowie „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Vergleichsgruppe. In Bezug auf die unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklasse und *Preferred Terms* zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte von Enzalutamid. Bei den sonstigen Endpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe.

Mortalität

Gesamtüberleben

Das nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom beeinträchtigt das Gesamtüberleben der Patienten. [Tomaszewski 2017] Anhand verschiedener Studien konnte ein medianes Überleben von 44,8 Monaten sowie eine Mortalitätsrate von 20 % nach zwei Jahren gezeigt werden. [Miller 2013, Smith 2011, Smith 2005, Smith 2012] Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt für diese Patientenpopulation daher ein Endpunkt mit hoher Patientenrelevanz dar.

Zum Zeitpunkt des ersten sowie auch des zweiten Datenschnittes waren noch nicht ausreichend Todesfälle aufgetreten, um eine statistische Signifikanz zwischen den Behandlungsarmen zu zeigen. Es zeigte sich unter Enzalutamid in beiden Interimsanalysen ein numerischer Vorteil (erster Datenschnitt HR: 0,79 (95 %-KI [0,58; 1,09]), p = 0,1519; zweiter Datenschnitt HR 0,83 (95 %-KI [0,65; 1,06]), p = 0,1344).

Daher ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt **noch kein Hinweis auf einen Zusatznutzen nachweisbar**.

Morbidität

Metastasen-freies Überleben

Die Patienten im nmCRPC mit einem hohen Risiko für eine Metastasierung weisen einen guten Gesundheitszustand sowie noch kaum bis keine Symptome auf. Die Erhaltung des Gesundheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann insbesondere durch eine Vermeidung bzw. eine Hinauszögerung einer Metastasierung erreicht werden. Mit Auftreten einer Metastasierung sinkt die Lebenserwartung der Patienten deutlich. [Moreira 2017] Da als eine der ersten Metastasenlokalisation die Knochen betroffen sind, geht dies vielfach mit Knochenschmerzen, Frakturen, Rückenmarkskompressionen sowie Wirbeleinbrüchen einher. [Kirby 2011] Darüber hinaus ist das Auftreten von Metastasen gleichbedeutend mit einer Krankheitsprogression einschließlich einem Therapiewechsel. Mögliche Therapieoptionen umfassen zytotoxische Chemotherapien, welche mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet sein können. Insgesamt kommt es mit Metastasierung zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes, welches mit erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität assoziiert ist. Folglich wird der Zeit bis zur Entwicklung von Metastasen in der Fachliteratur eine hohe klinische Relevanz zugemessen. Sie ist in relevanten Leitlinien ein zentrales Element für die Therapiesteuerung und zur Bemessung der Aggressivität des Prostatakarzinoms bis hin zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit. [Mottet 2018, Wirth 2018]

Für den primären Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ konnte für die Patienten unter der Behandlung mit Enzalutamid eine erhebliche Verlängerung der Zeit bis zur Metastasierung gegenüber den Patienten in der Vergleichsgruppe erzielt werden. Die mediane Zeit bis zu einer Metastasierung war unter Enzalutamid mit 36,6 Monaten dabei mehr als doppelt so lange wie in der Vergleichsgruppe (14,7 Monate). Die *Hazard Ratio* betrug 0,29 (95 %-KI [0,24; 0,35], $p < 0,0001$).

Entsprechend der AM-NutzenV ergibt sich aus dieser bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (erhebliche Verlängerung des Metastasen-freien Überlebens: 36,6 Monate vs. 14,7 Monate [Median]; Faktor 2,5) für die Studienpopulation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

PSA-Wert

Die Bestimmung und engmaschige Überwachung des PSA-Wertes zum frühzeitigen Erkennen einer Veränderung ist bei Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom – insbesondere mit hohem Risiko einer möglichen Metastasierung – aufgrund der schwerwiegenden Folgen bei Krankheitsprogression, wie beispielsweise der Verringerung der Lebensqualität infolge von Schmerzen bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes aufgrund von Metastasen, von besonderer Bedeutung. Er ist innerhalb aller relevanten Leitlinien ein zentrales Element für die Therapiesteuerung und zur Bemessung der Aggressivität des Prostatakarzinoms bis hin zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit. Diese Aussagekraft des PSA-Wertes als Prognosefaktor und

Prädiktor der Metastasierung des nmCRPC unterstreichen die Patientenrelevanz der Endpunkte „Zeit bis zur PSA-Progression“ und „PSA-Ansprechen“ im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ zeigte sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,07 (95 %-KI [0,05; 0,08]) und einem p-Wert von p < 0,0001 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. Für die Patienten im Enzalutamid-Arm lag die mediane Zeit für eine PSA-Progression bei 37,2 Monaten (95 %-KI [33,2; n. e.]), während sie in der Vergleichsgruppe im Median nur 3,9 Monate betrug (95 %-KI [3,8; 4,0]). Folglich zögerte eine Behandlung mit Enzalutamid eine PSA-Progression im Median um mehr als 33 Monate hinaus, welches einem Faktor von 9,5 entspricht.

Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid spiegelte sich auch im PSA-Ansprechen wider. So wiesen die Patienten unter Enzalutamid – in Abhängigkeit vom definierten Schwellenwert – ein um 11,60 %–73,96 % höheres PSA-Ansprechen gegenüber der Vergleichsgruppe auf:

- PSA-Abnahme ≥ 50 %:
  - RR: 32,47 (95 %-KI [18,09; 58,28]), p < 0,0001
  - OR: 133,85 (95 %-KI [72,24; 248,01]), p < 0,0001
  - ARR: 73,96 % (95 %-KI [70,91 %; 77,02 %]), p < 0,0001
- PSA-Abnahme ≥ 90 %:
  - RR: 130,92 [32,80; 522,53], p < 0,0001
  - OR: 295,93 (95 %-KI [73,35; 1.193,91]), p < 0,0001
  - ARR: 55,52 % (95 %-KI [52,28 %; 58,76 %]), p < 0,0001
- Abnahme des PSA-Wertes auf nicht mehr nachweisbare Level:
  - ARR: 11,60 % [2,27 %; 20,93 %], p = 0,0148

Auf Basis der deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens (Hinauszögerung einer PSA-Progression im Median um ca. 33 Monate sowie einem deutlich höheren PSA-Ansprechen [11,60 %–73,96 %]) wird ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Studienpopulation abgeleitet.

Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie

Die Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie steht in direktem Zusammenhang mit der Krankheitsprogression des nmCRPC und ist daher für die Betroffenen von hoher Patientenrelevanz.

Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ betrug bei Patienten der Enzalutamid-Gruppe 39,6 Monate (95 %-KI [37,8; n. e.]) im Vergleich zu 17,7 Monaten (95 %-KI [16,2; 19,7]) in der Vergleichsgruppe. Folglich war eine neue

antineoplastische Therapie unter Enzalutamid im Median erst 21,9 Monate später erforderlich. Die *Hazard Ratio* von 0,21 (95 %-KI [0,17; 0,26]) mit einem p-Wert von p < 0,0001 zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Enzalutamid-Therapie gegenüber einer Behandlung in der Vergleichsgruppe. Dieses Ergebnis wurde in der Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle bestätigt (HR: 0,22 (95 %-KI [0,18; 0,27]), p < 0,0001).

Wie bereits im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4 zum vorliegenden Endpunkt ausgeführt, wurde Abirateronacetat mit 4,7 % unter Enzalutamid bzw. 16,3 % in der Vergleichsgruppe als häufigste erste nachfolgende antineoplastische Therapie verabreicht. Die häufige Verabreichung von Abirateronacetat spiegelte sich gleichzeitig auch in der notwendigen Kortikosteroid-Gabe (Prednison + Prednisolon: 2,3 % unter Enzalutamid; 8,6 % in der Vergleichsgruppe) wieder. Insgesamt lassen die Daten darauf schließen, dass die Patienten in der Studie in beiden Behandlungsarmen primär auf eine endokrine Therapie, Antiandrogene bzw. Immunstimulantien (Sipuleucel-T) gemäß Leitlinie umgestellt worden sind und nur ein geringer Anteil als erste nachfolgende antineoplastische Therapie eine Chemotherapie erhalten hat. Dies bekräftigt die Validität dieses Endpunktes.

Der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid ist hinsichtlich der „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ auf Ebene der Studienpopulation als ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** einzustufen.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Neben einem direkten Zusammenhang einer Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie mit einer Krankheitsprogression des nmCRPC, ist eine Chemotherapie auch mit starken Nebenwirkungen behaftet, welche die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten negativ beeinflusst.

Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde für die Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm noch nicht erreicht. Im Vergleichsarm betrug die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie 34,0 Monate (95 %-KI [30,3; 39,7]). Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,38 (95 %-KI [0,28; 0,51], p < 0,0001) als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Dieses Ergebnis konnte im Rahmen der Sensitivitätsanalyse bestätigt werden (HR: 0,50 (95 %-KI [0,40; 0,64]), p < 0,0001).

In beiden Behandlungsarmen wurde als erste zytotoxische Chemotherapie fast ausschließlich mit einem Anteil von 80,5 % (Enzalutamid-Arm) bzw. 94,9 % (Vergleichsgruppe) an allen zytotoxischen Chemotherapien das Taxan Docetaxel verabreicht.

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ werden, angesichts der klinischen Bedeutung einer Hinauszögerung der Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, auf Studienpopulationsebene als ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** bewertet.

Fatigue

Eine Fatigue ist ein häufiges Problem und Symptom, welches oft von Patienten mit einer Krebserkrankung erfahren wird. Eine Fatigue wird als ein bedrückendes Symptom wahrgenommen, welches mit einer Beeinflussung der täglichen Aktivitäten einhergeht. Auch beim Prostatakarzinom ist eine Fatigue ein häufig auftretendes Symptom, insbesondere bei den Patienten, welche eine Hormontherapie erhalten. [Langston 2013]

Hinsichtlich der Veränderung einer „Fatigue“ in Woche 33 (LS-MD: 0,25 (95 %-KI [0,12; 0,38], p = 0,0001) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Vergleichstherapie, welcher sich allerdings in der Auswertungswoche 97 (LS-MD: 0,13 (95 %-KI [-0,07; 0,32]), p = 0,1989) nicht bestätigte. Darüber hinaus konnte der Effekt in Woche 33 gemäß dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG (Version 5.0) nicht als klinisch relevant eingestuft werden, da das zugehörige Konfidenzintervall zum Hedges´ g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag (SMD: 0,20 (95 %-KI [0,07; 0,33]). [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017d]

Folglich ergibt sich auf Ebene der Studienpopulation **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen**.

EQ-5D VAS

Mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D schätzen die Patienten selbständig auf einer Skala von 0-100 ihren Gesundheitszustand ein, worin sich unmittelbar die Belastung der Patienten z. B. bedingt durch eine ausgeprägte Symptomatik widerspiegelt. Da im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine Verbesserung des Gesundheitszustandes nicht mehr möglich ist, ist das primäre Ziel, den noch guten Gesundheitszustand so lange wie möglich zu erhalten.

Die mediane „Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 7 mm“ betrug für Patienten im Enzalutamid-Arm 22,1 Monate (95 %-KI [18,5; 25,7]). Damit begann eine anhaltende Verschlechterung der EQ5D VAS ≥ 7 mm im Median 7,3 Monate später als bei Patienten im Vergleichsarm (14,8 Monate (95 %-KI [11,1; 18,2]). Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,75 (95 %-KI [0,63; 0,90], p = 0,0013) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Enzalutamid konnte auch anhand der MCID ≥ 10 mm bestätigt werden. Eine anhaltende Verschlechterung der EQ-5D VAS ≥ 10 mm trat im Median 7,4 Monate später auf als im Vergleichsarm (25,8 Monate vs. 18,4 Monate). Der Vorteil von Enzalutamid zeigte sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,69 (95 %-KI [0,58; 0,83]) und einem p-Wert von p < 0,0001.

Gemäß der AM-NutzenV resultiert aus dieser bisher nicht erreichten, moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Symptomatik

Gemäß einer aktuellen Publikation von Tomaszewski et al. aus dem Jahr 2017 weisen die Patienten mit nmCRPC insbesondere Harn- (z. B. häufige Miktion, Schwierigkeiten/Schmerzen beim Wasserlassen, Blut im Urin), Darm- (z. B. Blut im Stuhl, Obstipation, abdominale/rektale Schmerzen) und sexuelle Symptome (z. B. unzureichende Erektion, schmerzhafte Ejakulation) auf, was das tägliche Leben der Patienten spürbar beeinträchtigt. [Tomaszewski 2017]

Hinsichtlich der Symptomatik – gemessen anhand des EORTC QLQ-PR25 – zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Enzalutamid.

Die mediane Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung des Symptoms „Miktionsbeschwerden“ betrug für die Patienten im Enzalutamid-Arm 36,9 Monate, wohingegen der Median in der Vergleichsgruppe bereits nach 25,9 Monaten erreicht war. Mit einer *Hazard Ratio* von 0,57 (95 %-KI [0,46; 0,72]; MCID ≥ 9 Punkte) und einem p-Wert von p < 0,0001 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten im Enzalutamid-Arm. Die Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der „Darmfunktion“ (MCID ≥ 4 Punkte) betrug für die Patienten im Enzalutamid-Arm 33,2 Monate (95 %-KI [29,5; n. e.]). Damit begann eine anhaltende Verschlechterung der „Darmfunktion“ im Median 7,3 Monate später als bei den Patienten im Vergleichsarm (25,9 Monate (95 %-KI [18,4; 29,7])). Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,72 (95 %-KI [0,59; 0,89], p = 0,0018) als statistisch signifikant überlegen. Auch für diejenigen Patienten, welche eine Inkontinenzhilfe benötigten, konnte eine Behandlung mit Enzalutamid eine anhaltende Verschlechterung des Bedarfs einer Inkontinenzhilfe (MCID ≥ 15 Punkte) gegenüber der Vergleichsgruppe statistisch signifikant hinauszögern (HR: 0,48 (95 %-KI [0,27; 0,88]), p = 0,0153).

Demgegenüber steht eine längere Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der „Nebenwirkungen einer Hormontherapie“ in der Vergleichsgruppe (36,8 Monate; 95 %-KI [29,5; n. e.]) im Vergleich zum Enzalutamid-Behandlungsarm (33,2 Monate; 95 %–KI [29,6; n. e.]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 1,29 (95 %-KI [1,02; 1,63]), p = 0,0353) und spiegelt gleichermaßen ein Therapieansprechen unter der Behandlung mit Enzalutamid wider.

Da die Symptomatik der Endpunktkategorie „nicht-schwerwiegende Symptome (bzw. Folgekomplikationen) zugeordnet werden kann, ergab sich insgesamt für Enzalutamid hinsichtlich der Nebenwirkungen der Hormontherapie kein geringerer Nutzen, da der obere Rand des Konfidenzintervalls nicht den Schwellenwert für relative Effektmaße von 0,90 unterschritten hat (Kehrwert: 0,78 [0,61; 0,98]). Übrig bleiben die positiven Effekte von Enzalutamid mit unterschiedlichem Ausmaß eines Zusatznutzen sowie einer unterschiedlichen Ergebnissicherheit (Miktionsbeschwerden: Hinweis auf einen

beträchtlichen Zusatznutzen; Darmfunktion: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen; Inkontinenzhilfe: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen).

Folglich besteht für den Endpunkt „Symptomatik“ auf Ebene der Studienpopulation ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** auf.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Erkrankungsstadium der Patienten kommt der Lebensqualität eine besondere Rolle zu. In der palliativen Situation wechselt das Behandlungsziel von der Heilung der Erkrankung hin zur Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomvermeidung/-kontrolle.

Die Auswertung zur anhaltenden Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte in einigen der Dimensionen (FACT-P Gesamtpunktzahl, FACT-P – Seelisches Wohlbefinden, FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala) einen statistisch signifikanten Vorteil bei den Patienten unter der Behandlung mit Enzalutamid.

Die mediane „Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der FACT-P Gesamtpunktzahl (MCID ≥ 10 Punkte)“ betrug bei Patienten der Enzalutamid-Gruppe 22,1 Monate (95 %-KI [18,6; 25,9]) im Vergleich zu 18,4 Monaten (95 %-KI [14,9; 19,4]) in der Vergleichsgruppe. Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,82 (95 %-KI [0,69; 0,99], p = 0,0369) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. Hinsichtlich des Vorteils von Enzalutamid auf das seelische Wohlbefinden des FACT-P (MCID ≥3 Punkte) konnte eine Verlängerung der medianen Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung um 7,2 Monate beobachtet werden (36,7 Monate vs. 29,5 Monate). Die *Hazard Ratio* lag bei 0,68 (95 %-KI [0,55; 0,85]), p = 0,0008). Der Vorteil einer Behandlung mit Enzalutamid spiegelte sich auch in der „FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala“ wider. Die „Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung in der „FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (MCID ≥ 3 Punkte)“ betrug für Patienten im Enzalutamid-Arm 18,4 Monate (95 %-KI [14,9; 18,7]). Damit begann eine anhaltende Verschlechterung in der FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala im Median 3,7 Monate später als bei den Patienten im Vergleichsarm (14,7 Monate (95 %-KI [11,1; 16,2]). Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,79 (95 %-KI [0,67; 0,93], p = 0,0042) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe.

Neben der signifikanten Reduktion des Risikos für eine klinisch relevante Verschlechterung in der Lebensqualität konnte in weiteren Auswertungen zur Studie PROSPER gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit einem PSA-Ansprechen (definiert als ≥ 50 % Reduktion des PSA-Wertes von *Baseline*) ein reduziertes Risiko für eine Verschlechterung der Lebensqualität aufweisen und ein Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und einer Metastasierung besteht. [Attard 2018c, Attard 2018b]

So zeigten die Patienten mit einem bestätigten PSA-Ansprechen (52 %; 723/1.401) in der Studie PROSPER im Vergleich zu den Patieten, die kein PSA-Ansprechen aufwiesen, eine

signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit – mit Ausnahme der FACT-P Domäne – Körperliches Wohlbefinden – eine Verschlechterung der Lebensqualität zu erleiden (siehe Abbildung 169).

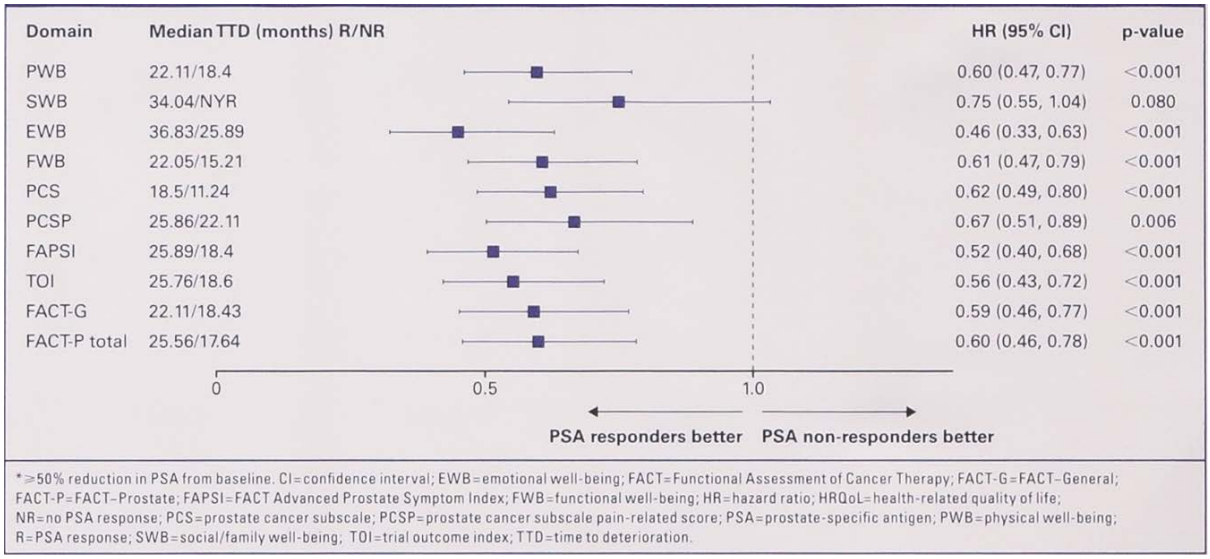

Abbildung 169: Beziehung zwischen der Verschlechterung der Lebensqualität (FACT-P) und dem PSA-Ansprechen (definiert als ≥ 50 % Reduktion des PSA-Wertes von Baseline) [Attard 2018a]

Darüber hinaus zeigten sich die überwiegenden Dimensionen des FACT-P als prognostischer Faktor für das Metastasen-freie Überleben. So war eine Verbesserung ≥ 10 Punkte in der FACT-P Gesamtpunktzahl mit einer Risikoreduktion um 6 % für eine Metastasierung assoziiert. Eine Verbesserung ≥ 3 Punkte in den Dimensionen „Körperliches Wohlbefinden“, „Seelisches Wohlbefinden“ sowie der „Prostatakarzinom-Subskala“ ging mit einer Risikoreduktion für eine Metastasierung um 14 %, 12 % und 9 % einher (Abbildung 170). [Attard 2018c]

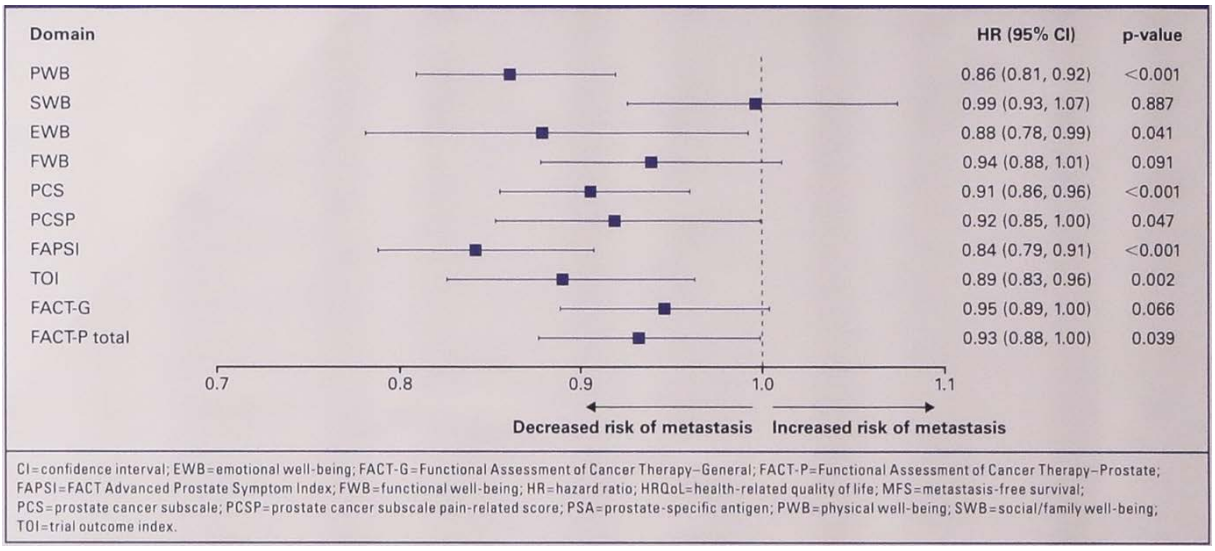

Abbildung 170: Beziehung zwischen der longitudinalen Veränderung der Lebensqualität und dem Metastasen-freien Überleben [Attard 2018a]

Damit besteht anhand der statistisch signifikanten Verzögerung einer anhaltenden Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit

Auf Ebene der aggregierten unerwünschten Ereignisse zeigten sich – mit Ausnahme der Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse – keine Unterschiede zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe.

Hinsichtlich der Todesfälle ergibt sich gesamthaft ein leichter Vorteil für Enzalutamid (11,0 % vs. 13,2 % [erster Datenschnitt]; 19,7 % vs. 22,2 % [zweiter Datenschnitt]), welcher sich bei den progressionsassoziierten Todesfällen (5,5 % vs. 9,6 % [erster Datenschnitt]; 11,1 % vs. 16 % [zweiter Datenschnitt]) deutlich zeigt. Erklärungsbedürftig ist die signifikant erhöhte Anzahl „Zum Tod führende UEs, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ (32 vs. 3 bzw. 3,4 % vs. 0,6 %; (HR: 3,63 (95 %-KI [1,11; 11,93]) p = 0,0231)). Hierbei ist zu betonen, dass nur 2 der 32 Todesfälle im Enzalutamid-Arm der Studienmedikation zugesprochen wurden. Zudem trat die überwiegende Anzahl der Todesfälle im Enzaltutamid-Arm (19 [2,4 %]) > 365 Tage nach Beginn der Studienmedikation auf. Durch die frühzeitige Krankheitsprogression im Vergleichsarm und dem damit einhergehenden Wechsel auf eine Folgetherapie wurden diese Todesfälle nicht mehr den unerwünschten Ereignissen zugeordnet, da diese außerhalb der *Safety-Reporting Period* (inklusive 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) auftraten. Im Gegensatz dazu werden bei Enzalutamid durch die wirksame Verzögerung der Krankheitsprogression Todesfälle erfasst, die zum einen aus anderen Gründen als einer

Krankheitsprogression auftreten sowie zum anderen aus Komorbiditäten resultieren, die dem hohen Alter der Patienten (Durchschnitt 73,8 Jahre) geschuldet sind. Die schnelle Krankheitsprogression der Patienten im Vergleichsarm sowie die dadurch bedingte unterschiedliche Erfassung von Ereignissen in diesem Endpunkt ermöglichen keine adäquate Aussage, die Rückschlüsse über die Behandlung mit Enzalutamid zulassen. Zudem zeigten sich in den Auswertungen nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Muster für das Auftreten einzelner Ereignisse.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Term* (PT) zeigten sich sowohl Vorteile für eine Behandlung mit Enzalutamid als auch der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 4-168).

Tabelle 4-168: Übersicht der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe

Endpunkte	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Enzalutamid**	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Vergleichsgruppe**
Unerwünschte Ereignisse	• Harnwegsinfektionen (PT) • Hämaturie (PT) • Harnretention (PT)	• Erkrankung des Nervensystems (SOC) • Fatigue (PT) • Sturz (PT) • Gewichtsabnahme (PT) • Appetitabnahme (PT) • Schwindelgefühl (PT) • Kopfschmerzen (PT) • Hitzewallung (PT) • Hypertonie (PT)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	• Harnwegsinfektion (PT) • Rückenschmerzen (PT) • akutes Nierenversagen (PT) • Harnretention (PT)	
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3	• Hämaturie (PT) • akutes Nierenversagen (PT) • Harnretention (PT) • Lungenembolie (PT)	• Erkrankung des Nervensystems (SOC) • Fatigue (PT)
Abbruch aufgrund von UE	• Erkrankung der Niere und der Harnwege (SOC)	• Fatigue (PT)
CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; PT: *Preferred Term*; SOC: *System Organ Class;* SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Erkrankung des Nervensystem (SOC): Eine Erkrankung des Nervensystems (SOC) trat in der Enzalutamid-Gruppe bei 32,5 % (302/930) der Patienten im Vergleich zu 14,8 % (69/465) der Patienten in der Vergleichsgruppe auf. Das Risiko auf Basis der *Hazard Ratio* für das Auftreten einer Erkrankung des Nervensystems (SOC) war unter der Enzalutamid-Behandlung signifikant erhöht (HR: 2,14 (95 %-KI [1,64; 2,78]), p < 0,0001). Die höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Erkrankung des Nervensystems (SOC) konnte ebenso auf Ebene der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 beobachtet werden (HR: 2,40 (95 %-KI [1,01; 5,71]), p = 0,0412).

Erkrankung der Niere und der Harnwege (SOC): Der Vorteil von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe zeigte sich für die Systemorganklasse „Erkrankung der Niere und Harnwege“ über alle Schweregrad hinweg. Da mit Ausnahme der Abbrüche aufgrund von UE die einzelnen PTs ebenfalls einen Unterschied zeigen, wird vorliegend nur auf den Effekt zu den Behandlungsabbrüchen eingegangen. Bezogen auf die Behandlungsabbrüche aufgrund einer Erkrankung der Niere und der Harnwege wurde in beiden Behandlungsgruppen die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht erreicht. Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,15 (95 %-KI [0,04; 0,61]), p = 0,0022) als die statistisch signifikant überlegene Therapie.

Fatigue (PT): Unter der Behandlung mit Enzalutamid (32,6 %) erlitten mehr Patienten eine Fatigue (PT) als in der Vergleichsgruppe (13,8 %). Dieses Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 2,45 95 %-KI [1,87; 3,21], p < 0,0001). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich ebenso auf Ebene der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 3,75 (95 %-KI [1,13; 12,42]), p = 0,0203) sowie für die Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (HR > 100 (95 %-KI [0,00; n. b.]), p = 0,0031).

Harnwegsinfektionen (PT): Eine Behandlung mit Enzalutamid führte zu einer statistisch signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit im Beobachtungszeitraum (relativ) eine Harnwegsinfektion zu erleiden (HR: 0,46 (95 %-KI [0,28; 0,74]), p = 0,0012). Für 4,1 % der Patienten im Enzalutamid-Arm und für 6,5 % der Patienten in der Vergleichsgruppe wurde eine Harnwegsinfektion dokumentiert. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid konnte ebenfalls für die schwerwiegenden Harnwegsinfektionen beobachtet werden (HR = 0,29 (95 %–KI [0,09; 0,98]), p = 0,0341).

Sturz (PT): Die Auswertung zum PT „Sturz“ zeigte mit einer *Hazard Ratio* von 2,01 (95 %-KI [1,23; 3,28], p = 0,0046) eine statistisch signifikante Überlegenheit der Vergleichsgruppe.

Gewichtsabnahme (PT): Insgesamt trat bei mehr Patienten in der Enzalutamid-Gruppe (5,9 %) eine Gewichtsabnahme auf als in der Vergleichsgruppe (1,5 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 3,36 (95 %-KI [1,53; 7,40]), p = 0,0014).

Appetitabnahme (PT): Eine Appetitabnahme konnte bei mehr Patienten in der Enzalutamid-Gruppe (9,6 %) als bei den Patienten in der Vergleichsgruppe (3,9 %) beobachtet werden. Der Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (HR: 2,21 (95 %-KI [1,33; 3,67]), p = 0,0018).

Schwindelgefühl (PT): Die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid zeigten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schwindelgefühls, welches statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe war (HR: 2,02 (95 %-KI [1,24; 3,29]), p = 0,0038).

Kopfschmerz (PT): Während der Studie traten unter Enzalutamid bei etwa doppelt so vielen Patienten Kopfschmerzen auf wie in der Vergleichsgruppe (9,1 % vs. 4,5 %). Der Unterschied war mit einer *Hazard Ratio* von 1,91 statistisch signifikant zugunsten der Vergleichsgruppe (95 %-KI [1,19; 3,09], p = 0,0069).

Hämaturie (PT): Für das unerwünschte Ereignis „Hämaturie“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid (HR: 0,65 (95 %-KI [0,43; 0,99]), p = 0,0410), welcher auch auf Ebene der CTCAE Grad ≥ 3 Ereignisse beobachtet werden konnte (HR: 0,44 (95 %-KI [0,21; 0,92]), p = 0,0255).

Harnretention (PT): Im Rahmen der Studie traten unter Enzalutamid weniger Ereignisse einer Harnretention auf (2,2 %) als in der Vergleichsgruppe (6,0 %). Das Ergebnis war mit einer *Hazard Ratio* von 0,22 statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid (95 %-KI [0,12; 0,40], p < 0,0001). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich ebenso auf Ebene der unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 (HR: 0,27 (95 %-KI [0,10; 0,77]), p = 0,0087) sowie für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse einer Harnretention (HR: 0,26 (95 %-KI [0,07; 0,97]), p = 0,0315).

Hitzewallung (PT): Eine Behandlung mit Enzalutamid führte zu einer höheren Wahrscheinlichkeit eine Hitzewallung zu erleiden (HR: 1,59 (95 %-KI [1,09; 2,30]), p = 0,0145). Für 13,0 % der Patienten im Enzalutamid-Arm und für 7,7 % der Patienten im Vergleichsarm, wurde eine Hitzewallung dokumentiert.

Hypertonie (PT): Die Auswertung zum PT „Hypertonie“ zeigte mit einer *Hazard Ratio* von 1,97 (95 %-KI [1,27; 3,08]), p = 0,0022) eine statistisch signifikante Überlegenheit der Vergleichsgruppe.

Rückenschmerz (PT): Bei den Patienten unter Enzalutamid traten statistisch signifikant weniger (0,1 % vs. 0,6 %) schwerwiegende Rückenschmerzen auf als in der Vergleichsgruppe (HR: 0,08 (95 %-KI [0,01; 0,84]), p = 0,0086).

Akutes Nierenversagen (PT): Unter der Behandlung mit Enzalutamid (0,4 %) erlitten weniger Patienten das schwerwiegende unerwünschte Ereignis eines akuten Nierenversagens als in der Vergleichsgruppe (1,5 %). Dieses Ergebnis war zugunsten von Enzalutamid statistisch signifikant (HR: 0,19 (95 %-KI [0,05; 0,66]), p = 0,0039). Ein statistisch signifikanter Vorteil

zeigte sich ebenso hinsichtlich der Grad ≥ 3 Ereignisse mit einer *Hazard Ratio* von 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,72], p = 0,0065).

Lungenembolie (PT): Während der Studie traten bei 0,3 % der Patienten unter Enzalutamid bzw. bei 1,1 % in der Vergleichsgruppe eine Lungenembolie nach CTCAE Grad ≥ 3 auf, welche eine statistische Signifikanz zugunsten von Enzalutamid erreichte (HR: 0,19 (95 %-KI [0,04; 0,79]), p = 0,0114).

Insgesamt lässt sich aus den Auswertungen zu den Systemorganklassen und *Preferred Terms* ableiten, dass sich sowohl Vorteile als auch Nachteile hinsichtlich einer Behandlung mit Enzalutamid zeigen. Während es sich bei den Nachteilen überwiegend um die in der Fachinformation aufgeführten häufigen und sehr häufigen Nebenwirkungen handelt (z. B. Fatigue, Sturz, Kopfschmerzen), zeigen sich unter Enzalutamid insbesondere positive Effekte auf die Niere und Harnwege (Harnretention, Hämaturie, akutes Nierenversagen), welche durch die Prostatakarzinomerkrankung hervorgerufen werden. Ein geringeres Auftreten dieser Ereignisse ist mit einer besseren Tumorkontrolle sowie Wirksamkeit von Enzalutamid gleichzusetzen. Gemäß Literatur werden die Patienten im nicht-metastasierten Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit am häufigsten durch diese Symptome beeinträchtigt. [Tomaszewski 2017] Darüber hinaus zeigen sich die positiven Effekte insbesondere für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 sowie auch bei den Abbrüchen aufgrund von UE vorteilhaft.

Die bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid sind hingegen gut behandelbar, mittels Prophylaxe vorbeugbar und im Vergleich zur Erkrankung von geringerer klinischer Relevanz (z. B. Kopfschmerz). Zudem konnten die Nachteile unter Enzalutamid fast ausschließlich für die übergeordneten unerwünschten Ereignisse beobachtet werden. Lediglich das PT „Fatigue“ (unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3, Studienabbruch aufgrund von UE) und die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ (unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3) zeigten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich unterschiedlicher Schweregrade. Im Gegensatz dazu zeigen sich die Vorteile von Enzalutamid hinsichtlich der prostatakarzinom-spezifischen unerwünschten Ereignisse sowie auch der Lungenembolie und den Rückenschmerzen – welche voraussichtlich ebenso auf das Prostatakarzinom zurückzuführen sind – vor allem bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschten Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3

Daraus lässt sich insgesamt auf eine Vergleichbarkeit der Sicherheit zwischen den beiden Behandlungsarmen schließen, weshalb **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen** angenommen wird.

Subgruppenebene

Insgesamt konnten im Rahmen aller durchgeführten Subgruppenanalysen lediglich 15 Belege für eine Effektmodifikation bei 270 durchgeführten Subgruppenanalysen beobachtet werden. Zu berücksichtigen ist, dass diesen Belegen (p-Werte) teilweise instabile Modelle zugrunde liegen, weshalb diese nur von geringer Aussagekraft sind.

Bei vier der fünfzehn Belege für eine Effektmodifikation zeigten sich gleichgerichtete Effekte in den Subgruppenausprägungen zugunsten von Enzalutamid und kein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene („Zeit bis zur PSA-Progression – Region“, „PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 % – Region“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Region“ und „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (Sensitivitätsanalyse einschließlich Todesfälle) – Region) und drei Belege zeigten sich lediglich anhand der absoluten Risikoreduktion und konnten aufgrund von fehlenden Effektschätzern („PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr detektierbare Level – Alter, Region und *Gleason Score*“) nicht interpretiert werden. Hinsichtlich der Effektmodifikation für die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zeigte sich lediglich in der Subgruppenausprägung „Nordamerika“ ein abweichendes Ergebnis zur Hauptebene. Für die Patienten aus Europa konnte weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid beobachtet werden. Innerhalb der restlichen sieben Belege für eine Interaktion zeigte sich, wie in Tabelle 4-157 dargestellt, kein klares Muster, da sich für die einzelnen Subgruppenausprägungen sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Enzalutamid ergaben. Darüber hinaus besteht für die beobachteten Unterschiede innerhalb der Subgruppenanalysen keine medizinische Rationale.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg gibt, sodass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen.

Zusammenfassende Ableitung des Zusatznutzens für die Studienpopulation

Mortalität: zum gegenwärtigen Datenschnitt noch kein Zusatznutzen nachweisbar

Erster Datenschnitt zum 28.06.2017: Nach Eintritt von 165 Todesfällen (103 bzw. 11,0 % Enzalutamid; vs. 62 bzw. 13,2 % Vergleichsgruppe; HR: 0,79 [0,58; 1,09]) zeigten sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Eine konfirmatorische Analyse des beobachteten Vorteils bei den progressionsbedingten Todesfällen (5,5 % bzw. 51 Patienten unter Enzalutamid vs. 9,6 % bzw. 45 Patienten in der Vergleichsgruppe) war nicht Gegenstand des statistischen Analyseplans.

Dieser positive Trend zugunsten für Enzalutamid setzt sich im zweiten Datenschnitt vom 31.05.2018 fort: Insgesamt 288 Todesfälle (184; bzw. 19,7 % Enzalutamid; vs. 104 bzw. 22,2 % Vergleichsgruppe; HR: 0,83 [0,65; 1,06]). Progressionsbedingte Todesfälle (11,1 % bzw. 104 Patienten unter Enzalutamid vs. 16,7 % bzw. 78 Patienten in der Vergleichsgruppe).

Die Daten sind zu diesen Zeitpunkten noch unreif, da nur ca. 30% bzw. 48% der präspezifizierten 596 Todesfälle in der finalen OS-Analyse berichtet wurden.

Ein Zusatznutzen im Endpunkt Mortalität ist somit zum gegenwärtigen Datenschnitt **nicht nachweisbar**.

Morbidität: beträchtlicher Zusatznutzen

Die **beträchtlichen Morbiditätsvorteile für den Zusatznutzen** (Tabelle 4-169) von Enzalutamid zeigten sich insbesondere in:

- einer *erheblichen* Verlängerung des Metastasen-freien Überlebens;
- einer *beträchtlichen* Verlängerung der Zeit bis zur PSA-Progression;
- einem *beträchtlichen* Vorteil im PSA-Ansprechen;
- einer *erheblichen* Verzögerung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie;
- einer *erheblichen* Verzögerung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie;
- einer *geringen* Verzögerung um eine anhaltende Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS (sowohl $\geq$ 7 mm als auch $\geq$ 10 mm);
- einer *beträchtlichen* Verlängerung der Zeit bis zu einer anhaltenden Verschlechterung der prostatakarzinom-spezifischen Symptomatik (insbesondere Miktionsbeschwerden, Darmfunktion und Inkontinenzhilfe) anhand des EORTC QLQ-PR25

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: beträchtlicher Zusatznutzen

Der **beträchtliche Zusatznutzen** von Enzalutamid in der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** (Tabelle 4-169) zeigt sich auch in einer längeren Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P (späteres Auftreten einer anhaltenden Verschlechterung bei der Gesamtskala, dem seelischen Wohlbefinden und der prostataspezifischen Subskala).

Sicherheit: kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Zusatzschaden

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigten sich unter Enzalutamid positive wie negative Effekte (Tabelle 4-168).

Neben dem Auftreten der aus der Fachinformation bekannten Nebenwirkungen unter Enzalutamid konnten nur noch wenige nicht-schwerwiegende Ereignisse von zudem geringerer klinischer Relevanz beobachtet werden (z. B. Appetitabnahme, Gewichtsabnahme). Weiterhin waren diese Effekte gut identifizierbar, behandelbar und reversibel. Dagegen unterstützt die Verminderung der prostata-spezifischen Symptome, wie Harnretention, akutes Nierenversagen, Hämaturie [einschließlich für schwerwiegende Ereignisse und nach CTCAE Grad ≥ 3] den Einsatz von Enzalutamid im neuen Anwendungsgebiet. Dieser Vorteil spiegelt sich in den Morbiditätsendpunkten, wie vor allem in Miktionsbeschwerden (EORTC QLQ-PR25), aber auch Inkontinenzhilfe (EORTC QLQ-PR25) wider.

Auffällig ist die signifikant erhöhte Anzahl „Zum Tod führende UEs, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ (32 vs. 3 bzw. 3,4 % vs. 0,6 %). Hierbei ist zu betonen, dass nur 2 der 32 Todesfälle im Enzalutamid-Arm der Studienmedikation zugesprochen wurden. Zudem trat die überwiegende Anzahl der Todesfälle im Enzalutamid-Arm (19 [2,4 %]) > 365 Tage nach Beginn der Studienmedikation auf. Durch die frühzeitige Krankheitsprogression im Vergleichsarm und dem damit einhergehenden Wechsel auf eine Folgetherapie wurden die dort auftretenden Todesfälle nicht mehr den unerwünschten Ereignissen zugeordnet, da diese außerhalb der *Safety-Reporting-Period* (inklusive 30 Tage nach Absetzen der Studienmedikation) auftraten.

Im Gegensatz dazu werden bei Enzalutamid durch die wirksame Verzögerung der Krankheitsprogression Todesfälle erfasst, die zum einen aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression auftreten sowie zum anderen aus Komorbiditäten resultieren, die dem hohen Alter der Patienten (Durchschnitt: 73,8 Jahre) geschuldet sind. Die schnelle Krankheitsprogression der Patienten im Vergleichsarm sowie die dadurch bedingte unterschiedliche Erfassung von Ereignissen in diesem Endpunkt ermöglichen keine adäquate Aussage, die Rückschlüsse über die Behandlung mit Enzalutamid zulassen. Zudem zeigten sich in den Auswertungen nach SOC und PT keine statistisch signifikanten Muster für das Auftreten einzelner Ereignisse.

Damit ist für Enzalutamid in der Endpunktkategorie **Sicherheit kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder -schaden** zu sehen.

Ergebnissicherheit:

Die PROSPER-Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf und wurde aufgrund ihrer Größe und der Ergebnissicherheit als **Hinweis** auf den Zusatznutzen gewertet. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte (Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene – mit Ausnahme der Dimensionen Inkontinenzhilfe und Sexualfunktion des EORTC QLQ-PR25 – war niedrig, für Subgruppen ergaben sich keine systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Ebene der Zulassungspopulation.

Zusammenschau:

Die Zusammenschau der statistisch signifikant positiven Effekte in den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie insgesamt einer vergleichbaren Sicherheit ergibt einen **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation.

Die Tabelle 4-169 gibt einen Überblick über alle Endpunkte sowie deren Ableitung des Zusatznutzens anhand der definierten Schwellenwerte des aktuellen Methodenpapiers 5.0 vom IQWiG.

Tabelle 4-169: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PROSPER

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Mortalität						
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (insgesamt 165 Todesfälle; 28.06.2017)						
933	n. e. [n. e.; n. e.]	468	n. e. [n. e.; n. e.]	0,79 [0,58; 1,09]	p = 0,1519	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (insgesamt 288 Todesfälle; 31.05.2018)						
933	n. e. [49,9; n. e.]	468	n. e. [49,4; n. e.]	0,83 [0,65; 1,06]	p = 0,1344	Endpunktkategorie: Überlebensdauer Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Morbidität						
Metastasen-freies Überleben (MFS)						
933	36,6 [33,1; n. e.]	468	14,7 [14,2; 15,0]	0,29 [0,24; 0,35]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Einzelkomponente – Nachweis der Metastasierung mittels radiographischer Beurteilung						
933	n. e. [34,2; n. e.]	468	14,8 [14,5; 15,6]	0,25 [0,21; 0,31]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Einzelkomponente – Todesfälle						
933	n. e. [n. e.; n. e.]	468	n. e. [n. e.; n. e.]	2,50 [0,88; 7,10]	p = 0,0760	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Zeit bis zur PSA-Progression						
933	37,2 [33,2; n. e.]	468	3,9 [3,8; 4,0]	0,07 [0,05; 0,08]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 50 %						
933	712 (76,3)	468	11 (2,4)	RR: 32,47 [18,09; 58,28] Kehrwert RR: 0,03 [0,02; 0,06] OR: 133,85 [72,24; 248,01] ARR: 73,96 % [70,91 %; 77,02 %]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
PSA-Ansprechen – Abnahme ≥ 90 %						
933	522 (55,9)	468	2 (0,4)	RR: 130,92 [32,80; 522,53] Kehrwert RR: 0,01 [0,00; 0,03] OR: 295,93 [73,35; 1.193,91] ARR: 55,52 % [52,28 %; 58,76 %]	p < 0,0001 p < 0,0001 p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
PSA-Ansprechen – Abnahme auf nicht mehr nachweisbare Level						
933	90 (9,6)	468	0 (0,0)	RR: n. a. OR: n. a. ARR: 11,60 % [2,27 %; 20,93 %]	n. a. n. a. p = 0,0148	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: nicht quantifizierbar
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie						
933	39,6 [37,8; n. e.]	468	17,7 [16,2; 19,7]	0,21 [0,17; 0,26]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie – Sensitivitätsanalyse einschließlich der aufgetretenen Todesfälle						
933	39,6 [37,8; n. e.]	468	17,5 [15,9; 19,5]	0,22 [0,18; 0,27]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie						
933	n. e. [38,1; n. e.]	468	39,7 [38,9; 41,3]	0,38 [0,28; 0,51]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – Sensitivitätsanalyse „Chemotherapie-freies Überleben (einschließlich Todesfälle)“						
933	38,1 [37,8; n. e.]	468	34,0 [30,3; 39,7]	0,50 [0,40; 0,64]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)						
933	*18,5 [18,3; 22,1]*	*468*	*18,5 [14,8; 25,8]*	*0,98 [0,82; 1,18]*	*p = 0,8383*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Schmerzprogression.*
Zeit bis zur anhaltenden Schmerzprogression (BPI-SF Frage 3)						
933	34,7 [29,7; 36,9]	468	30,5 [22,1; n. e.]	0,82 [0,66; 1,03]	p = 0,0850	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
N	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI)**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 33						
838	0,38 (0,10)	415	0,18 (0,13)	0,20 [-0,07; 0,46]	p = 0,1418	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 97						
838	0,44 (0,12)	415	0,63 (0,21)	-0,19 [-0,64; 0,26]	p = 0,4149	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
N	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI)**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 33						
838	0,44 (0,07)	415	0,28 (0,10)	0,16 [-0,04; 0,36]	p = 0,1229	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 97						
838	0,56 (0,09)	415	0,73 (0,15)	-0,18 [-0,51; 0,15]	p = 0,2944	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**N**	**Delta LS-*Mean* (SE)**	**LS-MD (95 %-KI)**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Mittlere Schmerzintensität (Mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 33						
838	0,32 (0,07)	415	0,21 (0,09)	0,11 [-0,08; 0,30]	p = 0,2677	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Mittlere Schmerzintensität (Mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 97						
838	0,45 (0,09)	415	0,48 (0,16)	-0,04 [-0,38; 0,31]	p = 0,8378	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Fatigue („I have a lack of energy“) in Woche 33						
838	0,47 (0,05)	415	0,21 (0,06)	0,25 [0,12; 0,38] Hedges´ g: 0,20 [0,07; 0,33]	p = 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Fatigue („I have a lack of energy“) in Woche 97						
838	0,46 (0,06)	415	0,33 (0,09)	0,13 [-0,07; 0,32]	p = 0,1989	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 mm						
933	*11,1 [7,8; 11,2]*	*468*	*7,5 [7,4; 11,0]*	*0,83 [0,71; 0,97]*	*p = 0,0194*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 mm						
933	22,1 [18,5; 25,7]	468	14,8 [11,1; 18,2]	0,75 [0,63; 0,90] 0,753 [0,633; 0,895]	p = 0,0013	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
EQ-5D VAS – Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 mm						
933	*14,6 [11,1; 14,8]*	*468*	*11,0 [7,5; 11,1]*	*0,79 [0,67; 0,93]*	*p = 0,0044*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*

Enzalutamid/ADT		Vergleichsgruppe/ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 mm						
	25,8 [22,4; 30,0]	468	18,4 [14,8; 18,7]	0,69 [0,58; 0,83]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 9 Punkte)						
933	*29,4* *[22,1; 33,1]*	*468*	*18,3* *[14,7; 22,1]*	*0,72* *[0,60; 0,87]*	*p = 0,0005*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Miktionsbeschwerden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 9 Punkte)						
933	36,9 [33,3; n. e.]	468	25,9 [18,5; 29,5]	0,57 [0,46; 0,72]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 4 Punkte)						
933	*18,3* *[14,8; 18,6]*	*468*	*11,3* *[11,1; 14,8]*	*0,80* *[0,67; 0,95]*	*p = 0,0118*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Darmfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 4 Punkte)						
933	33,2 [29,5; n. e.]	468	25,9 [18,4; 29,7]	0,72 [0,59; 0,89]	p = 0,0018	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 6 Punkte)						
933	*14,8* *[11,3; 18,5]*	*468*	*24,2* *[18,5; 30,8]*	*1,31* *[1,08; 1,59]*	*p = 0,0056*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkung der Hormontherapie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 6 Punkte)						
933	33,2 [29,6; n. e.]	468	36,8 [29,5; n. e.]	1,29 [1,02; 1,63] Kehrwert: 0,78 [0,61; 0,98]	p = 0,0353	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 15 Punkte)						
933	*25,9* *[18,4; 33,4]*	*468*	*21,9* *[11,0; n. e.]*	*0,92* *[0,55; 1,53]*	*p = 0,7401*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Symptomatik anhand EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 15 Punkte)						
933	n. e. [33,2; n. e.]	468	24,2 [11,1; n. e.]	0,48 [0,27; 0,88]	p = 0,0153	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 7 Punkte)						
933	*11,0 [7,6; 11,1]*	*468*	*11,1 [11,0; 14,7]*	*1,07 [0,92; 1,26]*	*p = 0,3794*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 7 Punkte)						
933	18,8 [18,4; 22,1]	468	18,5 [16,2; 22,1]	0,93 [0,78; 1,12]	p = 0,4383	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)						
933	*11,1 [11,0; 14,7]*	*468*	*11,1 [11,1; 14,7]*	*0,97 [0,82; 1,14]*	*p = 0,7004*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Gesamtpunktzahl (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)						
933	22,1 [18,6; 25,9]	468	18,4 [14,9; 19,4]	0,82 [0,69; 0,99]	p = 0,0369	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	*7,9 [7,5; 11,1]*	*468*	*11,5 [11,1; 14,8]*	*1,28 [1,08; 1,50]*	*p = 0,0037*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	18,6 [16,8; 22,2]	468	19,4 [18,3; 25,8]	1,15 [0,96; 1,38]	p = 0,1350	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	*18,4 [14,8; 22,2]*	*468*	*14,8 [11,1; 18,6]*	*0,88 [0,73; 1,05]*	*p = 0,1533*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	34,0 [29,6; n. e.]	468	29,5 [25,8; n. e.]	0,87 [0,71; 1,08]	p = 0,2187	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	*25,8 [22,0; 29,4]*	*468*	*18,4 [14,7; 18,6]*	*0,84 [0,70; 1,01]*	*p = 0,0697*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	36,7 [33,1; 38,2]	468	29,5 [22,2; 33,2]	0,68 [0,55; 0,85]	p = 0,0008	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	*11,0 [7,5; 11,1]*	*468*	*11,1 [10,7; 14,6]*	*1,07 [0,91; 1,25]*	*p = 0,4188*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	18,6 [18,2; 22,1]	468	18,4 [14,8; 18,7]	0,94 [0,79; 1,13]	p = 0,5235	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	*7,8 [7,5; 11,1]*	*468*	*7,7 [7,4; 11,1]*	*0,85 [0,73; 0,99]*	*p = 0,0362*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom-Subskala (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 3 Punkte)						
933	18,4 [14,9; 18,7]	468	14,7 [11,1; 16,2]	0,79 [0,67; 0,93]	p = 0,0042	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Hinweis auf einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 10 Punkte)						
933	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*468*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*1,04 [0,83; 1,31]*	*p = 0,7107*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Sexuelle Aktivität (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 10 Punkte)						
933	n. e. [37,0; n. e.]	468	n. e. [n. e.; n. e.]	0,98 [0,77; 1,24]	p = 0,8570	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Verschlechterung ≥ 12 Punkte)						
933	*29,5 [11,1; n. e.]*	*468*	*14,7 [7,4; n. e.]*	*1,16 [0,42; 3,21]*	*p = 0,7805*	*Wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens lediglich auf Basis einer anhaltenden Verschlechterung.*
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion (Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung ≥ 12 Punkte)						
933	29,5 [26,0; n. e.]	468	18,4 [11,8; n. e.]	0,53 [0,16; 1,80]	p = 0,3016	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen bzw. geringeren Nutzen

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse						
930	1,0 [0,9; 1,3]	465	2,8 [1,9; 3,6]	1,32 [1,16; 1,50] Kehrwert: 0,76 [0,67 ;0,86]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt						
930	1,0 [0,9; 1,4]	465	2,9 [1,9; 3,6]	1,32 [1,17; 1,50] Kehrwert: 0,76 [0,67; 0,85]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Konvulsionen						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.]	p = 0,2251	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Neutropenie						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	3,87 [0,49; 30,65]	p = 0,1676	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen						
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*2,08 [1,02; 4,27] Kehrwert: 0,48 [0,23; 0,98]*	*p = 0,0402*	*Da alle aufgetretenen Ereignisse den Preferred Terms der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ zugeordnet werden können, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens nur auf dieser Systemorganklasse*
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Hypertonie						
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*1,95 [1,26; 3,01] Kehrwert: 0,51 [0,33; 0,79]*	*p = 0,0023*	*Da eine Hypertonie auch als Preferred Term erfasst wurde, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens nur einmal auf Basis des Preferred Terms*
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Leberfunktionsstörung						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,47 [0,19; 1,14]	p = 0,0884	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,25 [0,67; 2,32]	p = 0,4828	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI) – Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	> 100 [0,00; n. b.]	p = 0,1704	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) – Gesamt						
930	*22,1 [14,9; 27,8]*	*465*	*36,8 [26,9; n. e.]*	*1,76 [1,44; 2,14]*	*p < 0,0001*	*Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens nur auf Basis des Preferred Term (PT), welcher für den Unterschied in der Systemorganklasse verantwortlich ist.*
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) – Gesamt						
930	*n. e. [36,5; n. e.]*	*465*	*n. e. [36,8; n. e.]*	*1,44 [1,06; 1,96]*	*p = 0,0202*	*Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens nur auf Basis des Preferred Term (PT), welcher für den Unterschied in der Systemorganklasse verantwortlich ist.*

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) – Gesamt						
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [36,8; n. e.]*	*1,56 [1,12; 2,17]*	*p = 0,0074*	*Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens nur auf Basis des Preferred Term (PT), welcher für den Unterschied in der Systemorganklasse verantwortlich ist.*
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Gesamt						
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*2,14 [1,64; 2,78]*	*p < 0,0001*	*Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens nur auf Basis des Preferred Term (PT), welcher für den Unterschied in der Systemorganklasse verantwortlich ist.*
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen des Nervensystems (SOC) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,40 [1,01; 5,71] *Kehrwert: 0,42 [0,18; 0,99]*	p = 0,0412	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 0,90 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Gesamt						
930	*n. e. [38,4; n. e.]*	*465*	*32,8 [29,4; n. e.]*	*0,55 [0,44; 0,69]*	*p < 0,0001*	*Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens nur auf Basis des Preferred Term (PT), welcher für den Unterschied in der Systemorganklasse verantwortlich ist.*

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Anteil SUE						
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [36,8; n. e.]*	*0,39 [0,25; 0,60]*	*p < 0,0001*	*Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens nur auf Basis des Preferred Term (PT), welcher für den Unterschied in der Systemorganklasse verantwortlich ist.*
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3						
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [36,8; n. e.]*	*0,44 [0,28; 0,69]*	*p = 0,0002*	*Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens nur auf Basis des Preferred Term (PT), welcher für den Unterschied in der Systemorganklasse verantwortlich ist.*
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC) – Anteil Abbrüche						
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*0,15 [0,04; 0,61]*	*p = 0,0022*	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Gefäßerkrankung (SOC) – Gesamt						
930	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*465*	*n. e. [n. e.; n. e.]*	*1,59 [1,22; 2,07]*	*p = 0,0006*	*Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.4.3 beschrieben, erfolgt eine Ableitung des Zusatznutzens nur auf Basis des Preferred Term (PT), welcher für den Unterschied in der Systemorganklasse verantwortlich ist.*

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Fatigue (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,45 [1,87; 3,21] Kehrwert: 0,41 [0,31; 0,53]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Fatigue (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	3,75 [1,13; 12,42] Kehrwert: 0,27 [0,08; 0,88]	p = 0,0203	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Fatigue (PT) – Anteil Abbrüche						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	>100 [0,00; n. b.]	p = 0,0031	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Oberer Rand des KIs < 1,00 Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: nicht quantifizierbar
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnwegsinfektionen (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,46 [0,28; 0,74]	p = 0,0012	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnwegsinfektionen (PT) – Anteil SUE						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,29 [0,09; 0,98]	p = 0,0341	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkungen Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Sturz (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	2,01 [1,23; 3,28] Kehrwert: 0,50 [0,30; 0,81]	p = 0,0046	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Gewichtsabnahme (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	3,36 [1,53; 7,40] Kehrwert: 0,30 [0,14; 0,65]	p = 0,0014	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Appetitabnahme (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,21 [1,33; 3,67] Kehrwert: 0,45 [0,27; 0,75]	p = 0,0018	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkungen Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Schwindelgefühl (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	2,02 [1,24; 3,29] Kehrwert: 0,50 [0,30; 0,81]	p = 0,0038	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Kopfschmerz (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,91 [1,19; 3,09] Kehrwert: 0,52 [0,32; 0,84]	p = 0,0069	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Hämaturie (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,65 [0,43; 0,99]	p = 0,0410	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Hämaturie (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,44 [0,21; 0,92]	p = 0,0255	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: gering

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnretention (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,22 [0,12; 0,40]	p < 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnretention (PT) – Anteil SUE						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	40,8 [n. e.; n. e.]	0,27 [0,10; 0,77]	p = 0,0087	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Harnretention (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,26 [0,07; 0,97]	p = 0,0315	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: gering
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Hitzewallung (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,59 [1,09; 2,30] Kehrwert: 0,63 [0,43; 0,92]	p = 0,0145	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Hypertonie (PT) – Gesamt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,97 [1,27; 3,08] Kehrwert: 0,51 [0,32; 0,79]	p = 0,0022	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Nebenwirkung Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Rückenschmerzen (PT) – Anteil SUE						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,08 [0,01; 0,84]	p = 0,0086	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Akutes Nierenversagen (PT) – Anteil SUE						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	0,19 [0,05; 0,66]	p = 0,0039	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Akutes Nierenversagen (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [36,8; n. e.]	0,21 [0,06; 0,72]	p = 0,0065	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) – Lungenembolie (PT) – Anteil CTCAE Grad ≥ 3						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	0,19 [0,04; 0,79]	p = 0,0114	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3						
930	n. e. [32,7; n. e.]	465	n. e. [26,9; n. e.]	1,08 [0,87; 1,35]	p = 0,4931	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3 – Progressionsbereinigt						
30	n. e. [34,1; n. e.]	465	33,1 [26,9; n. e.]	1,06 [0,85; 1,33]	p = 0,6139	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
930	n. e. [38,4; n. e.]	465	n. e. [32,9; n. e.]	0,96 [0,74; 1,23]	p = 0,7383	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Progressionsbereinigt						
930	n. e. [38,4; n. e.]	465	n. e. [32,9; n. e.]	0,90 [0,70; 1,17]	p = 0,4436	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,04 [0,70; 1,53]	p = 0,8518	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden

Enzalutamid/ADT		**Vergleichsgruppe/ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Median [95 %-KI] Monate**	**N**	**Median [95 %-KI] Monate**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – Progressionsbereinigt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	1,00 [0,66; 1,52]	p = 0,9977	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Kein Hinweis auf einen geringeren bzw. höheren Schaden
Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	3,63 [1,11; 11,93] *Kehrwert: 0,28 [0,08; 0,90]*	p = 0,0231	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: gering
Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind – Progressionsbereinigt						
930	n. e. [n. e.; n. e.]	465	n. e. [n. e.; n. e.]	4,10 [0,97; 17,38] *Kehrwert: 0,24 [0,06; 1,03]*	p = 0,0382	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Nebenwirkung Hinweis auf einen höheren Schaden Ausmaß: nicht quantifizierbar

Enzalutamid/ADT	Vergleichsgruppe/ADT	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
ADT: Androgendeprivationstherapie; ARR: Absolute Risikoreduktion; BPI-SF: *Brief Pain Inventory – Short Form*; CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; EORTC QLQ-PR25: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 *Items*); EQ-5D VAS: *European Quality of Life Five-Domain Scale Visual Analogue Scale*; FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR: *Hazard Ratio*; KI: Konfidenzintervall; LS-*Mean*: *Least Square Mean*; LS-MD: *Least Square Mean Differences*; MFS: Metastasen-freies Überleben; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OR: *Odds Ratio*; PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PT: *Preferred Term*; RR: Relatives Risiko; SE: Standardfehler (*standard error*); SOC: *System Organ Class;* UEBI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.			

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-170: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht randomisierte vergleichende Studien wurden nicht herangezogen.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

---

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Das Metastasen-freie Überleben ist ein aussagekräftiger und patientenrelevanter Endpunkt, da ein Progress (Metastasierung), je nach Tumorentität und Krankheitsstadium, häufig Monate bis Jahre bevor das Überleben gemessen werden kann, auftritt. Das Metastasen-freie Überleben ist somit ein früher Indikator für das Ansprechen des Patienten auf eine Therapie und wird zudem nicht durch den Effekt möglicher Folgetherapien beeinflusst. Aufgrund seiner Definition kommt es zu häufigerem Auftreten von Ereignissen im Vergleich zum Gesamtüberleben und lässt sich daher bereits bei kleineren Patientenpopulationen und kürzerer Studiendauer bestimmen.

Die Validität als Surrogat für das Gesamtüberleben konnte zudem im Rahmen der Studie von Xie et al. aus dem Jahr 2017 an Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom gezeigt werden. [Xie 2017] Auch wenn oftmals sogenannte intermediäre klinische Endpunkte (ICE) nicht als robustes Surrogat für das Gesamtüberleben in klinischen Studien anerkannt werden, kann ein ICE insbesondere als gutes Surrogat dienen, wenn keine kurative Therapie bei rezidivierender Erkrankung zur Verfügung steht und/oder ein erhebliches Risiko besteht, an der Erkrankung zu versterben.

Im Rahmen der Studie von Xie et al. wurden bis Juni 2013 insgesamt 102 abgeschlossene oder laufende randomisierte Studien mittels eines systematischen Reviews identifiziert und einzelne Patientendaten aus 28 Studien mit 28.905 Patienten entnommen. Die Evaluation des Krankheits-freien sowie Metastasen-freien Überlebens erfolgte für insgesamt 21.140 Patienten aus 24 Studien bzw. 12.712 Patienten aus 19 Studien, welche zwischen den Jahren 1987 und 2011 in die Studien eingeschlossen wurden. Die Bewertung des Krankheitsfreien-Überlebens bzw. des Metastasen-freien Überlebens als Surrogat für das Gesamtüberleben wurde mittels eines weithin anerkannten zweistufigen meta-analytischen Validierungsmodells vorgenommen, in dem zwei Bedingungen erfüllt werden mussten, um zu beanspruchen, dass ein ICE ein Surrogat für das Gesamtüberleben darstellt. Die Bedingung 1 erforderte eine Korrelation zwischen dem ICE und dem Gesamtüberleben (Testung erfolgte auf Patienten- sowie auch Studienebene). Hinsichtlich der Bedingung 2 war gefordert, dass die Behandlungseffekte beider Endpunkte ebenfalls eine Korrelation aufwiesen (Testung erfolgte auf Studienebene). Die Validität des Surrogats spiegelt sich in der Stärke der Korrelationen wieder. Um die Konsistenz hinsichtlich anderer Auswertungen in der Onkologie zu gewährleisten, wurde *a priori* ein klinisch relevantes Surrogat als ein R^2-Wert von $\geq 0{,}7$ definiert. [Xie 2017]

Das Metastasen-freie Überleben wurde dabei definiert als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Hinweis eines klinischen Rezidivs – Fernmetasten, bestätigt durch Bildgebung oder einer histologischen Evidenz – Tod aufgrund jeglicher Ursachen oder Zensur zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung. Neben dem Metastasen-freien und dem Krankheits-freien Überleben wurden weiterhin die Zeit bis zum Wiederauftreten der Erkrankung sowie die Zeit bis zur Metastasierung für das krankheitsspezifische Überleben analysiert. [Xie 2017]

Nach einer medianen Beobachtungsphase von 10 Jahren erfuhren 45 % der 12.712 Männer ein Ereignis hinsichtlich des Metastasen-freien Überlebens. Bezüglich der Bedingung 1 lag auf individuellem Patientenlevel für das Metastasen-freie Überleben eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben von 0,91 (95 %-KI [0,91; 0,91]) vor. Für den Vergleich der 8-Jahres-Gesamtüberlebensraten versus den 5-Jahres-Metastasen-freien Überlebensraten ergab sich ein R^2 von 0,83 (95 %-KI [0,71; 0,88]) (siehe Abbildung 171 C). [Xie 2017]

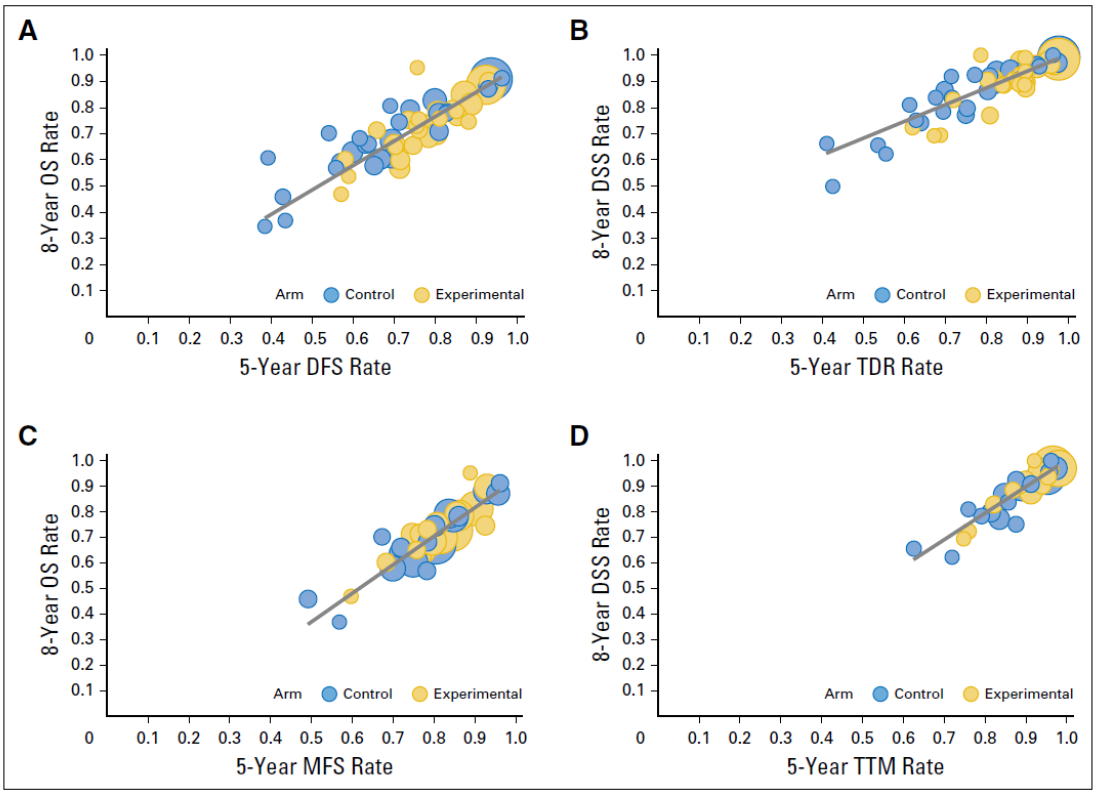

Fig 3. Overall survival (OS) or disease-specific survival (DSS) rate at 8-year versus surrogate end points at 5 years: (A) 8-year OS versus 5-year disease-free survival (DFS), (B) 8-year disease-specific survival (DSS) versus 5-year time to disease recurrence (TDR), (C) 8-year OS versus 5-year metastasis-free survival (MFS), (D) 8-year DSS versus 5-year time to metastasis (TTM). All rates were Kaplan-Meier estimates by trial and treatment arm. Circle size and regression were weighed by inverse variance of the 5-year rate estimate for the surrogates.

Abbildung 171: 8-Jahres-Gesamtüberleben bzw. -krankheitsbezogenes Überleben versus 5-Jahres-Surrogat [Xie 2017]

Auf Studienebene (Bedingung 2) – gemessen anhand des *Hazard Ratios* je Endpunkt – zeigte sich eine starke Korrelation zwischen dem log(HR)-OS und dem log(HR)-MFS über die Studien hinweg (R^2: 0,92 (95 %-KI [0,81; 0,95]) (siehe Abbildung 172 C). [Xie 2017]

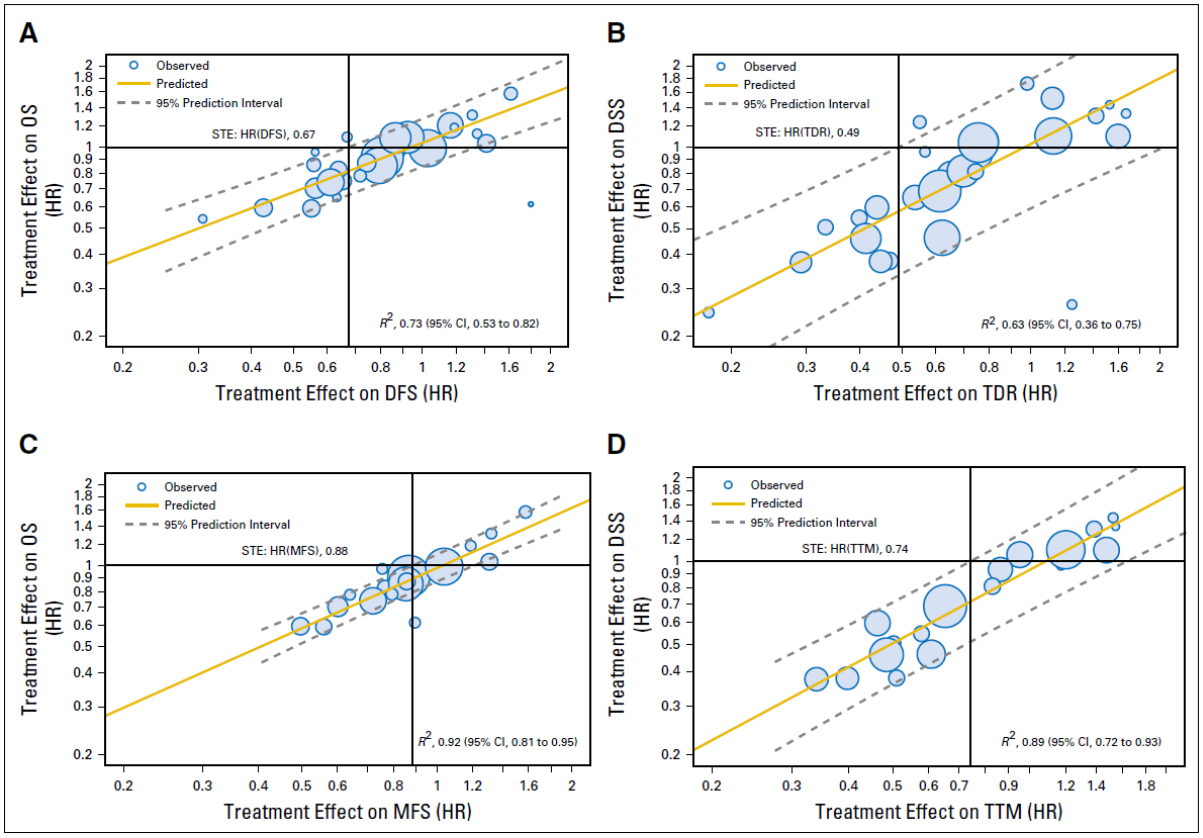

Fig 4. Treatment effects (hazard ratio [HR]) on overall survival (OS) or disease-specific survival (DSS) versus treatment effects on surrogates: (A) OS HR versus disease-free survival (DFS) HR, (B) DSS HR versus time to disease recurrence (TDR) HR, (C) OS HR versus metastasis-free survival (MFS) HR, (D) DSS HR versus time to metastasis (TTM) HR. HRs were estimated from Cox proportional hazards regression model for each study, and values were natural logarithm transformed. Circle size and regression were weighed by inverse variance of log(HR) estimates for surrogates. STE, surrogate threshold effect.

Abbildung 172: Behandlungseffekte (Hazard Ratio) auf das Gesamtüberleben oder krankheitsbezogene Überleben versus Behandlungseffekte auf die Surrogate [Xie 2017]

Das Metastasen-freie Überleben ist somit ein starkes Surrogat für das Gesamtüberleben bei lokalem Prostatakarzinom, welches mit einem signifikanten Risiko für den Tod aufgrund der Prostataerkrankung assoziiert ist. [Xie 2017]

Auch wenn der Validierungsstudie Patienten mit lokalem Prostatakarzinom zugrunde liegen, welche mit der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung nicht übereinstimmen, kann von einer Übertragbarkeit der Validität dieses Surrogates ausgegangen werden. Dies kann damit begründet werden, dass sich die vorliegende Zielpopulation in einem palliativen Therapiestadium befindet und ein hohes Risiko besitzt anhand der Erkrankung zu versterben.

Im Rahmen der zu Apalutamid durchgeführten Phase-III-Studie SPARTAN wurde in einer zusätzlichen Auswertung die Beziehung zwischen dem Metastasen-freien Überleben und dem Gesamtüberleben bei Patienten mit nmCRPC unter Zuhilfenahme der *Spearman´s und Fleischer´s* Korrelationsstatistik ermittelt. In einer *Landmark*-Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten, die eine Metastase entwickelt haben zu Monat 6, 9 und 12 ein signifikant ($p < 0{,}0001$) kürzeres medianes Gesamtüberleben aufwiesen als Patienten, die keine Metastase zu diesem Zeitpunkt besaßen. Insgesamt konnte bei der dem Dossier

zugrundeliegenden Patientenpopulation eine signifikante Korrelation zwischen dem MFS und dem Gesamtüberleben (*Spearman´s* Korrelationskoeffizient: 0,62; p < 0,0001) nachgewiesen werden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass MFS eine Vorhersagefähigkeit für das Gesamtleben hat und daher als valider Endpunkt für das Gesamtüberleben in klinischen Studien herangezogen werden kann. [Smith 2018]

Basierend auf den positiven Ergebnissen von Enzalutamid (Studie PROSPER) und Apalutamid (Studie SPARTAN) auf das MFS sowie der fehlenden Signifikanz zum OS aufgrund zu geringer Ereigniszahlen, untersuchte Bhindi et al. den Klasseneffekt der neuen nichsteroidealen Antiandrogene bei Patienten mit nmCRPC. In einer Meta-Analyse mit den Studiendaten zu PROSPER und SPARTAN zeigte sich hinsichtlich des MFS als auch des OS eine signifikante Verbesserung der neuen nichtsteroidalen Antiandrogentherapien (siehe Abbildung 172). Folglich kamen die Autoren zu dem Schluss, dass unter Berücksichtigung der signifikanten Ergebnisse in den Meta-Analysen zusammen mit dem Nachweis des MFS als klinisches Surrogat für das OS in der Studie von Xie et al., die neuen nichtsteroidalen Antiandrogene voraussichtlich zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens bei nmCRPC Patienten führen. [Bhindi 2018]

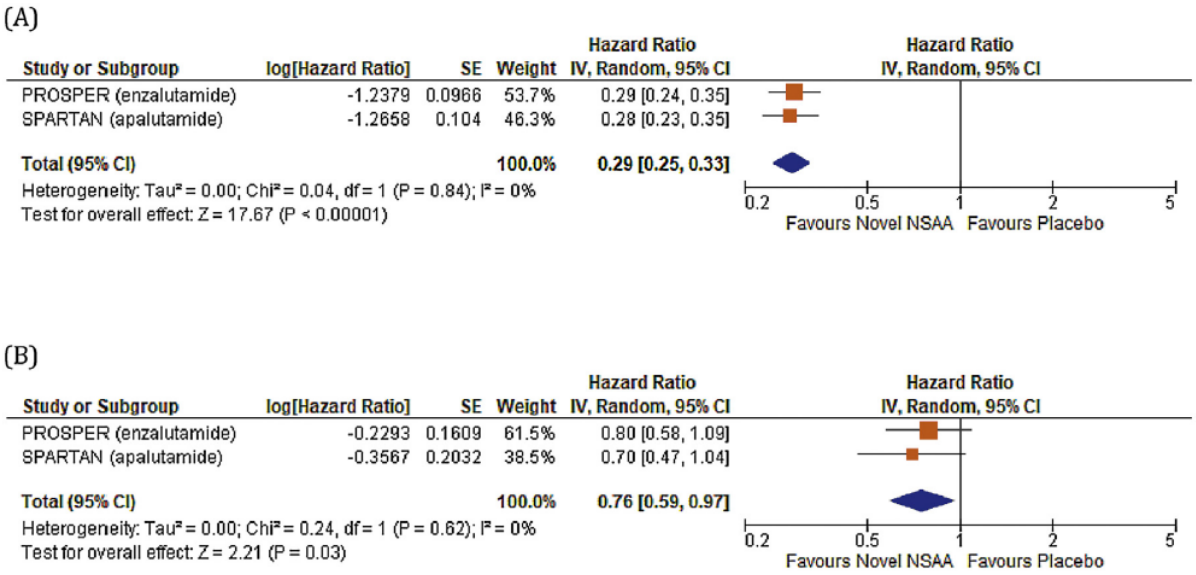

Abbildung 173: Meta-Analysen unter Berücksichtigung der Studienergebnisse zu PROSPER und SPARTAN (A) Metastasen-freies Überleben (MFS) (B) Gesamtüberleben (OS); entnommen aus [Bhindi 2018]

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie PROSPER

Studienbericht/Analysepläne:

Medivation Inc. STATISTICAL ANALYSIS PLAN - A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 10.08.2017. 2017. [Medivation Inc. 2017b]

Medivation Inc. Clinical Study Report: PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 08.12.2017. 2017. [Medivation Inc. 2017a]

Quintiles IMS. Statistical Analysis Plan. HEOR Analysis of Data Collected in the PROSPER Study. Stand: 29.08.2017. 2017. [Quintiles IMS 2017]

Astellas Pharma. HEOR Analysis of Data Collected in the PROSPER Study – HEOR Study Report: A multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0CRPC) (PROSPER). Version 1.0. Stand: 11.01.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018l]

Studienregistereinträge:

Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02003924. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER) [online]. Stand: 28.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018. [Pfizer 2018a]

Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2012-005665-12. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005665-12 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000. [Medivation 0000a]

Novotech Asia Korea. ICTRP: KCT0001047. PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand:

11.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001047 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018. [Novotech Asia Korea 2018]

Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2012-005665-12-SE. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 30.04.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005665-12-SE [Zugriff: 04.10.2018]. 2018. [Medivation 2018b]

Medivation, Inc. ICTRP: DRKS00008798. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer - PROSPER [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008798 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018. [Medivation 2018a]

Pfizer. ICTRP: NCT02003924. Prosper: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy And Safety Study Of Enzalutamide In Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003924 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018. [Pfizer 2018b]

Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2012-005665-12. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000. [Medivation 0000b]

Post-hoc Datenanalysen:

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Baseline characteristics. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018j]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Observation time. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018i]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – BPI-SF MMRM. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018t]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – BPI-SF TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018h]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – BPI-SF TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018g]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Completion rate. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018e]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P Fatigue MMRM. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018d]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P Fatigue TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018c]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P Fatigue TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018b]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Mortality, Morbidity (excluding PRO). Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018a]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Post progression therapies. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018aa]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EORTC QLQ-PR25 MMRM. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018z]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EORTC QLQ-PR25 TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018s]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EORTC QLQ-PR25 TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018y]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EQ-5D VAS MMRM. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018x]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EQ-5D VAS TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018w]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EQ-5D VAS TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018v]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018u]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018f]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018r]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events leading to study drug discontinuation by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018q]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events leading to death by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018p]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events of CTCAE Grade ≥ 3 by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018n]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events of special interest. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018m]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events with and without adjustment for disease progression. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018k]

Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Serious adverse events by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018. [Astellas Pharma 2018o]

Publikation:

Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378(26): 2465-2474. [Hussain 2018]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 1993; 85(5): 365-376.

2. Astellas. Xtandi® (enzalutamide MDV3100): CTD Module 2.7.4 - Summary of Clinical Safety. Stand: 12.2017. 2017.

3. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Mortality, Morbidity (excluding PRO). Stand: 13.08.2018. 2018a.

4. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P Fatigue TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018b.

5. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P Fatigue TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018c.

6. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P Fatigue MMRM. Stand: 13.08.2018. 2018d.

7. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Completion rate. Stand: 13.08.2018. 2018e.

8. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018f.

9. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – BPI-SF TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018g.

10. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – BPI-SF TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018h.

11. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Observation time. Stand: 13.08.2018. 2018i.

12. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Baseline characteristics. Stand: 13.08.2018. 2018j.

13. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events with and without adjustment for disease progression. Stand: 13.08.2018. 2018k.

14. Astellas Pharma. HEOR Analysis of Data Collected in the PROSPER Study – HEOR Study Report: A multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0CRPC) (PROSPER). Version 1.0. Stand: 11.01.2018. 2018l.

15. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events of special interest. Stand: 13.08.2018. 2018m.

16. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events of CTCAE Grade ≥ 3 by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018n.

17. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Serious adverse events by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018o.

18. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events leading to death by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018p.

19. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events leading to study drug discontinuation by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018q.

20. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Adverse events by system organ class / preferred term / standardized MedDRA query. Stand: 13.08.2018. 2018r.

21. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EORTC QLQ-PR25 TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018s.

22. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – BPI-SF MMRM. Stand: 13.08.2018. 2018t.

23. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – FACT-P TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018u.

24. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EQ-5D VAS TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018v.

25. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EQ-5D VAS TTD confirmed. Stand: 13.08.2018. 2018w.

26. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EQ-5D VAS MMRM. Stand: 13.08.2018. 2018x.

27. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EORTC QLQ-PR25 TTD unconfirmed. Stand: 13.08.2018. 2018y.

28. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – EORTC QLQ-PR25 MMRM. Stand: 13.08.2018. 2018z.

29. Astellas Pharma. Additional analyses for the AMNOG dossier for Enzalutamide (Xtandi®) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer – Post progression therapies. Stand: 13.08.2018. 2018aa.

30. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi™ 40 mg/80 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. Stand: 10.2018. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 29.10.2018]. 2018.

31. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi®). Modul 4 A Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet [online]. Stand: 29.08.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-358/2013-08-29_Modul4A_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 21.09.2018]. 2013.

32. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi™). Modul 4 A Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. [online]. Stand: 18.12.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-751/2014-12-18_Modul4A_Enzalutamid.pdf [Zugriff: 21.09.2018]. 2014.

33. Atkinson, T. M., Mendoza, T. R., Sit, L., Passik, S., Scher, H. I. et al. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. Pain Med. 2010; 11(3): 337-346.

34. Attard, G., Saad, F., Tombal, B. F., Hussain, M., Sternberg, C. et al. Poster: Association between health-related quality of life and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Results from the PROSPER study. 2018a.

35. Attard, G., Saad, F., TOMBAL, B. F., Hussain, M., Sternberg, C. N. et al. Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2018b; 36(15_suppl): 5010-5010.

36. Attard, G., Saad, F., TOMBAL, B. F., Hussain, M., Sternberg, C. N. et al. Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study. Journal of Clinical Oncology 2018c; 36(suppl; abstr 5043).

37. Beaver, J. A., Kluetz, P. G., Pazdur, R. Metastasis-free Survival – A New End Point in Prostate Cancer Trials. The New England journal of medicine 2018; 378(26): 2458-2460.

38. Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., Loriot, Y., Sternberg, C. N. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. The New England journal of medicine 2014; 371(5): 424-33.

39. Benesova, M., Schäfer, M., Bauder-Wüst, U., Afshar-Oromieh, A., Kratochwil, C. et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 2015; 56(6): 914-20.

40. Bhindi, B., Karnes, R. J. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. European urology 2018.

41. Bubley, G. J., Carducci, M., Dahut, W., Dawson, N., Daliani, D. et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 1999; 17(11): 3461-7.

42. Buhmeida, A., Pyrhönen, S., Laato, M., Collan, Y. Prognostic factors in prostate cancer. Diagnostic Pathology 2006; 1: 4-4.

43. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Ausfertigungsdatum: 28.12.2010. Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 I 1050 [online]. Stand: 04.05.2017. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf [Zugriff: 05.04.2018]. 2017.

44. Cella, D. The Validity of version 4 of the Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P). Stand: 15.01.2012. 2012.

45. Cella, D., Nichol, M. B., Eton, D., Nelson, J. B., Mulani, P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health 2009; 12(1): 124-129.

46. Chu, D., Popovic, M., Chow, E., Cella, D., Beaumont, J. L. et al. Development, characteristics and validity of the EORTC QLQ-PR25 and the FACT-P for assessment of quality of life in prostate cancer patients. Journal of comparative effectiveness research 2014; 3(5): 523-31.

47. Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline. Stand: 04.2015. 2015.

48. D'Amico, A. V., Whittington, R., Malkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Jama 1998; 280(11): 969-74.

49. Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft (DKFZ). Gemeinsame Pressemitteilung des Deutschen Krebsforschungszentrums und des Universitätsklinikums Heidelberg. Preisgekrönter Wirkstoff zur Diagnose und Behandlung von Prostatakrebs [online]. Stand: 22.06.2015. URL: https://www.dkfz.de/de/presse/pressemitteilungen/2015/download/dkfz_pm_15_26.pdf [Zugriff: 11.04.2018]. 2015.

50. Esper, P., Mo, F., Chodak, G., Sinner, M., Cella, D. et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology 1997; 50(6): 920-928.

51. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5 [online]. Stand: 22.09.2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf [Zugriff: 06.04.2018]. 2017.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) [online]. Stand: 04.07.2013. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1765/2013-07-04_AM-RL-XII_Abirateronacetat-neuesAWG_BAnz.pdf [Zugriff: 21.05.2018]. 2013.

53. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [online]. Stand: 20.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2695/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_TrG.pdf [Zugriff: 21.05.2018]. 2014.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) [online]. Stand: 18.06.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf [Zugriff: 17.01.2018]. 2015.

55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-107. Enzalutamid (Gespräch vom 10. August 2017). Stand: 05.10.2017. 2017a.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) [online]. Stand: 03.08.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3033/2017-08-03_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D274_BAnz.pdf [Zugriff: 15.04.2018]. 2017b.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 06.07.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf [Zugriff: 19.09.2018]. 2018.

58. Geynisman, D. M., Plimack, E. R., Zibelman, M. Second-generation Androgen Receptor-targeted Therapies in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Effective Early Intervention or Intervening Too Early? European urology 2016; 70(6): 971-973.

59. Gillessen, S., Omlin, A., Attard, G., de Bono, J. S., Efstathiou, E. et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2015; 26(8): 1589-604.

60. Gurney, H., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. Prosper: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01620118/fullhttps://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajco.12990. 2018.

61. Halabi, S., Kelly, W. K., Ma, H., Zhou, H., Solomon, N. C. et al. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2016; 34(14): 1652-9.

62. Heidenreich, A., Sternberg, C., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. European Urology, Supplements 2014; 13(5): 130.

63. Howard, L. E., De Hoedt, A. M., Aronson, W. J., Kane, C. J., Amling, C. L. et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? Prostate cancer and prostatic diseases 2016; 19(4): 380-384.

64. Howard, L. E., Moreira, D., De Hoedt, A., Aronson, W. J., Kane, C. J. et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU international 2017; 120(5b): e80-e86.

65. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2018; 378(26): 2465-2474.

66. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D., Heidenreich, A. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. Journal of Clinical Oncology 2014; 32(15_suppl).

67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 68 Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression. Auftrag A05-20C [online]. Stand: 09.11.2009. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-20c-bupropion-mirtazapin-und-reboxetin-zur-behandlung-der-depression.1132.html [Zugriff: 19.09.2018]. 2009a.

68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Jahr: 2009 Nr. 55 Selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen. Auftrag A05-20A [online]. Stand: 17.06.2009. URL: https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a05-20a-selektive-serotonin-und-noradrenalin-wiederaufnahme-hemmer-snri-zur-behandlung-der-depression.1134.html [Zugriff: 19.09.2018]. 2009b.

69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 160 Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag: A13-06 [online]. Stand: 11.04.2018. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf [Zugriff: 07.03.2014]. 2013a.

70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 198 Enzalutamid - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag: A13-33 [online]. Stand: 28.11.2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Zugriff: 10.04.2018]. 2013b.

71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 291 Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A14-48 [online]. Stand: 30.03.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf [Zugriff: 10.04.2018]. 2015a.

72. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG Berichte – Nr. 275 Lurasidon – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A14-42 [online]. Stand: 28.01.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-689/2015-01_28_Nutzenbewertung-IQWiG_Lurasidon.pdf [Zugriff: 15.04.2018]. 2015b.

73. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 491 Palbociclib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag A16-74 [online]. Stand: 23.02.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1746/2017-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Palbociclib-D-264.pdf [Zugriff: 26.01.2018]. 2017a.

74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 527 Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Auftrag: A17-20 [online]. Stand: 28.07.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1904/2017-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Osimertinib-D-282.pdf [Zugriff: 10.04.2018]. 2017b.

75. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 509 Pembrolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A17-06 [online]. Stand: 10.05.2017. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1804/2017-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab-D-274.pdf [Zugriff: 10.04.2018]. 2017c.

76. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 23.03.2018]. 2017d.

77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 605 Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A17-64 [online]. Stand: 13.03.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf [Zugriff: 10.04.2018]. 2018.

78. Kirby, M., Hirst, C., Crawford, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. International journal of clinical practice 2011; 65(11): 1180-92.

79. Langston, B., Armes, J., Levy, A., Tidey, E., Ream, E. The prevalence and severity of fatigue in men with prostate cancer: a systematic review of the literature. Support Care Cancer 2013; 21(6): 1761-71.

80. Lin, J. H., Macomson, B., Tunceli, O., Pericone, C., Behl, A. S. et al. Association of prostate specific-antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Journal of Clinical Oncology 2017; 35(15_suppl): e16525-e16525.

81. Maurer, T., Eiber, M., Schwaiger, M., Gschwend, J. E. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. Nature reviews. Urology 2016a; 13(4): 226-35.

82. Maurer, T., Gschwend, J. E., Rauscher, I., Souvatzoglou, M., Haller, B. et al. Diagnostic Efficacy of ^{68}Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. J Urol 2016b; 195(5): 1436-43.

83. Medivation, Inc. ICTRP: DRKS00008798. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer - PROSPER [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008798 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018a.

84. Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2012-005665-12. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005665-12 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000a.

85. Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2012-005665-12. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000b.

86. Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2012-005665-12-SE. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 30.04.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005665-12-SE [Zugriff: 04.10.2018]. 2018b.

87. Medivation Inc. Protocol MDV3100 AFFIRM - Table 14.3.2.1.3. Summary of Deaths at Interim Analysis. Stand: 24.04.2012. 2012.

88. Medivation Inc. Protocol MDV3100-03 PREVAIL. Table 14.3.2.5.2 - Summary of All Deaths. Stand: 28.02.2014. 2014.

89. Medivation Inc. Clinical Study Report: PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 08.12.2017. 2017a.

90. Medivation Inc. STATISTICAL ANALYSIS PLAN - A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Stand: 10.08.2017. 2017b.

91. Merseburger, A. S., Bellmunt, J., Jenkins, C., Parker, C., Fitzpatrick, J. M. Perspectives on treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. The oncologist 2013; 18(5): 558-67.

92. Miller, K., Moul, J. W., Gleave, M., Fizazi, K., Nelson, J. B. et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of once-daily oral zibotentan (ZD4054) in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate cancer and prostatic diseases 2013; 16(2): 187-92.

93. Moreira, D. M., Howard, L. E., Sourbeer, K. N., Amarasekara, H. S., Chow, L. C. et al. Predicting bone scan positivity in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate cancer and prostatic diseases 2015; 18(4): 333-7.

94. Moreira, D. M., Howard, L. E., Sourbeer, K. N., Amarasekara, H. S., Chow, L. C. et al. Predicting Time From Metastasis to Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From SEARCH. Clinical genitourinary cancer 2017; 15(1): 60-66.e2.

95. Mottet, N., van den Bergh, R. C. N., Briers, E., Bourke, L., Cornford, P. et al. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 03.2018. URL: http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ [Zugriff: 10.04.2018]. 2018.

96. Novotech Asia Korea. ICTRP: KCT0001047. PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0001047 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

97. Ozcan, T., Bozlu, M., Muslu, N., Gozukara, K. H., Seyis, S. et al. Elevation of the serum total and free prostate specific antigen levels after stent implantation in patients with coronary artery disease. Swiss medical weekly 2009; 139(45-46): 672-5.

98. Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02003924. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER) [online]. Stand: 28.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003924 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018a.

99. Pfizer. ICTRP: NCT02003924. Prosper: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy And Safety Study Of Enzalutamide In Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003924 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018b.

100. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes 2007; 5: 70.

101. Pierorazio, P. M., Walsh, P. C., Partin, A. W., Epstein, J. I. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU international 2013; 111(5): 753-60.

102. Quintiles IMS. Statistical Analysis Plan. HEOR Analysis of Data Collected in the PROSPER Study. Stand: 29.08.2017. 2017.

103. Rozet, F., Roumeguère, T., Spahn, M., Beyersdorff, D., Hammerer, P. Non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: a call for improved guidance on clinical management. World journal of urology 2016; 34(11): 1505-1513.

104. Saad, F., Hotte, S. J. Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada 2010; 4(6): 380-4.

105. Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P., Shore, N. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double–blind, placebo–controlled study of enzalutamide in men with non–metastatic castration–resistant prostate cancer. CUA Annual Meeting Abstracts 2018 [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01620667/full. 2018a.

106. Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P., Shore, N. et al. PROSPER: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01620721/full. 2018b.

107. Saad, F., Penson, D., Attard, G., Hussain, M., Sternberg, C. et al. Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castrationresistant prostate cancer: prosper study results [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01569035/full. 2018c.

108. Sandblom, G., Carlsson, P., Sennfält, K., Varenhorst, E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. Brit. J. Cancer 2004; 90: 1163-1168.

109. Scher, H. I., Fizazi, K., Saad, F., Taplin, M.-E., Sternberg, C. N. et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. New England Journal of Medicine 2012; 367(13): 1187-1197.

110. Scher, H. I., Halabi, S., Tannock, I., Morris, M., Sternberg, C. N. et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2008; 26(7): 1148-59.

111. Shore, N., Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P. et al. The prosper trial: chemotherapy-related endpoints in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01569066/full. 2018.

112. Singer, E. A., Srinivasan, R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. Urologic oncology 2012; 30(4 Suppl): S15-9.

113. Smith, M. R., Cook, R., Lee, K. A., Nelson, J. B. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. Cancer 2011; 117(10): 2077-85.

114. Smith, M. R., Kabbinavar, F., Saad, F., Hussain, A., Gittelman, M. C. et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2005; 23(13): 2918-25.

115. Smith, M. R., Mehra, M., Nair, S., Lawson, J., Small, E. J. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Journal of Clinical Oncology 2018; 36(15_suppl): 5032-5032.

116. Smith, M. R., Saad, F., Coleman, R., Shore, N., Fizazi, K. et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2012; 379(9810): 39-46.

117. Smith, M. R., Saad, F., Oudard, S., Shore, N., Fizazi, K. et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013; 31(30): 3800-6.

118. Sternberg, C. N., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. et al. Prostate-specific antigen (PSA) response in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) treated with enzalutamide (ENZA): results from PROSPER [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01572911/full. 2018.

119. Stockler, M. R., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2018; 14: 53-54.

120. Sullivan, P. W., Mulani, P. M., Fishman, M., Sleep, D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2007; 16(4): 571-5.

121. Tomaszewski, E. L., Moise, P., Krupnick, R. N., Downing, J., Meyer, M. et al. Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings. The patient 2017; 10(5): 567-578.

122. Tombal, B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2012; 23 Suppl 10: x251-8.

123. Tombal, B., Hussain, M., Penson, D., Attard, G., Sternberg, C. et al. Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: baseline data from the PROSPER trial [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01572905/full. 2018.

124. van Andel, G., Bottomley, A., Fossa, S. D., Efficace, F., Coens, C. et al. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2008; 44(16): 2418-24.

125. van Reenen, M., Janssen, B. EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 2.1 [online]. Stand: 04.2015. URL: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf [Zugriff: 19.09.2018]. 2015.

126. Webster, K., Odom, L., Peterman, A., Lent, L., Cella, D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. Qual. Life Res. 1999; 8: 604.

127. Wirth, M., Berges, R., Fröhner, M., Miller, K., Rübben, H. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.0 – April 2018. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. Stand: 04.2018. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf [Zugriff: 30.04.2018]. 2018.

128. Xie, W., Regan, M. M., Buyse, M., Halabi, S., Kantoff, P. W. et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2017; 35(27): 3097-3104.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	*Cochrane*
Suchoberfläche	The Cochrane Library
Datum der Suche	01.10.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide (Word variations have been searched)	380
2	Enzalutamid (Word variations have been searched)	380
3	MDV3100 (Word variations have been searched)	17
4	MDV-3100 (Word variations have been searched)	2
5	"MDV 3100" (Word variations have been searched)	2
6	Xtandi (Word variations have been searched)	3
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	384
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 [Einschränkung nach Trials]	382

Datenbankname	Embase® (einschließlich Embase Alert®)
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®
Datum der Suche	01.10.2018
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity* Syntax wurde von http://osh.cochrane.org/embase übernommen (*best optimization of sensitivity and specificity*) °Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide	4.152
2	Enzalutamid	20
3	MDV3100	401
4	MDV-3100	515
5	"MDV 3100"	515
6	Xtandi	154
7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	4.486
8	ti(random*) OR ab(random*)	1.343.001
9	ti(placebo*) OR ab(placebo*)	282.731
10	ti(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	196.065
11	EMB.EXACT.EXPLODE("placebo")	362.584
12	S8 OR S9 OR S10 OR S11	1.596.558
13	prosta*	558.145
14	cancer	4.271.254
15	tumor OR tumour	3.063.202
16	carcinom*	1.177.786
17	neoplasm*	1.062.264
18	S14 OR S15 OR S16 OR S17	5.564.562
19	S13 AND S18	304.138
20	EMB.EXACT.EXPLODE("prostate cancer")	199.136
21	EMB.EXACT.EXPLODE("prostate") AND EMB.EXACT.EXPLODE("neoplasm")	48.007
22	S19 OR S20 OR S21	305.560
23	S7 AND S12 AND S22	915°

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	01.10.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity* *Search Strategy for identifying randomized trials* in MEDLINE entsprechend der Syntax für PubMed.gov °Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide	1.179
2	Enzalutamid	16
3	MDV3100	184
4	MDV-3100	565
5	"MDV 3100"	565
6	Xtandi	21
7	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6	1.394
8	ti(randomized) OR ab(randomized)	541.968
9	(ti(randomly) OR ab(randomly))	298.333
10	(ti(Placebo) OR ab(Placebo))	197.939
11	ti(trial)	251.496
12	(MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic"))	184.870
13	(rtype.exact("Clinical Trial, Phase III"))	14.198
14	(rtype.exact("Controlled Clinical Trial"))	92.671
15	(rtype.exact("Randomized Controlled Trial"))	468.904
16	(S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15)	1.233.492
17	(MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans"))	4.499.049
18	(S16 NOT S17)	1.137.328
19	prosta*	386.403
20	cancer	2.543.083
21	tumor	1.918.067
22	tumour	1.918.067
23	carcinom*	796.026
24	neoplasm*	2.606.793
25	S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24	4.198.592
26	S19 AND S25	207.112
27	MESH.EXACT.EXPLODE("prostatic neoplasms")	116.115

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	01.10.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – *Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity* *Search Strategy for identifying randomized trials* in MEDLINE entsprechend der Syntax für PubMed.gov °Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
28	S26 OR S27	207.112
29	S7 AND S18 AND S28	245°

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suchen nach indirekten Vergleichen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suchen nach nicht randomisierten Studien wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	*clinicaltrials.gov*
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.10.2018
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [Other Terms]
Treffer	223

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.10.2018
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [All Fields]
Treffer	73

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.10.2018
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [All Fields]
Treffer	431 Einträge für 241 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.10.2018
Suchstrategie	(Enzalutamide ODER Enzalutamid ODER MDV3100 ODER MDV-3100 ODER "MDV 3100" ODER Xtandi) [Textfelder]: 21 (Enzalutamide ODER Enzalutamid ODER MDV3100 ODER MDV-3100 ODER "MDV 3100" ODER Xtandi) [Active Substance]: 16 (Enzalutamide ODER Enzalutamid ODER MDV3100 ODER MDV-3100 ODER "MDV 3100" ODER Xtandi) [Product name/code]: 16 (Enzalutamide ODER Enzalutamid ODER MDV3100 ODER MDV-3100 ODER "MDV 3100" ODER Xtandi) [Title]: 17
Treffer	70 Treffer, die sich auf 22 Studien beziehen

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suchen nach indirekten Vergleichen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suchen nach nicht randomisierten Studien wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E1 (Studientyp (Design)) nicht erfüllt:

1. De Lartigue, J. Expanding treatment options and ongoing challenges for urologic cancers. Journal of Community and Supportive Oncology 2016; 14(10): 434-439.

2. Hanna, C., Jones, R. J. Emerging treatments for recurrent prostate cancer. Future Oncology 2015; 11(21): 2873-2880.

3. N., N. Prostate cancer - enzalutamide extends survival. Aktuelle Urologie 2014; 45(2): 98.

4. Sternberg, C. N. Novel hormonal therapy for castration-resistant prostate cancer. Annals of Oncology 2012; 23(SUPPL. 10): x259-x263.

5. Virgo, K. S., Basch, E., Loblaw, D. A., Oliver, T. K., Rumble, R. B. et al. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 2017; 35(17): 1952-1964.

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E2 (Patientenpopulation (Indikation)) nicht erfüllt:

6. Kuznar, W. Enzalutamide extends survival, improves qol in advanced prostate cancer. American Health and Drug Benefits 2012; 5(SPL.ISS. 5).

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E6 (Vollpublikation verfügbar) nicht erfüllt:

7. Gurney, H., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. Prosper: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01620118/full https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajco.12990. 2018.

8. Heidenreich, A., Sternberg, C., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. European Urology, Supplements 2014; 13(5): 130.

9. Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D., Heidenreich, A. et al. PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients. Journal of Clinical Oncology 2014; 32(15).

10. Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K. PROSPER: A phase 3, randomized, double–blind, placebo–controlled study of enzalutamide in men with non–metastatic castration–resistant prostate cancer. CUA Annual Meeting Abstracts 2018 [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01620667/full. 2018.

11. Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P., Shore, N. et al. PROSPER: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01620721/full. 2018.

12. Saad, F., Penson, D., Attard, G., Hussain, M., Sternberg, C. et al. Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castrationresistant prostate cancer: prosper study results [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01569035/full. 2018.

13. Shore, N., Saad, F., Hussain, M., Fizazi, K., Rathenborg, P. et al. The prosper trial: chemotherapy-related endpoints in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01569066/full. 2018.

14. Sternberg, C., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P., Shore, N. et al. Prostate-specific antigen (PSA) response in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) treated with enzalutamide (ENZA): results from PROSPER [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01572911/full. 2018.

15. Stockler, M. R., Hussain, M., Fizazi, K., Saad, F., Rathenborg, P. et al. PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in menwith non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2018; 14: 53-54.

16. Tombal, B., Hussain, M., Penson, D., Attard, G., Sternberg, C. et al. Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: baseline data from the PROSPER trial [online]. URL: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01572905/full. 2018.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suchen nach indirekten Vergleichen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suchen nach nicht randomisierten Studien wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(1)	IRB18-0152	ClinicalTrials.gov: NCT03674814	University of Chicago. ClinicalTrials.gov: NCT03674814. Study of Drug 1 (Enzalutamide) Plus Drug 2 (Relacorilant) for Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674814 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(2)		ICTRP: NCT03674814	University of Chicago. ICTRP: NCT03674814. A Phase I Trial of Enzalutamide Plus the Glucocorticoid Receptor Antagonist CORT-125134 (Relacorilant) for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03674814 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(3)	9785-CL-0413	ClinicalTrials.gov: NCT03641560	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03641560. A Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Indian Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 03.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641560 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(4)		ICTRP: NCT03641560	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT03641560. A Multicenter Phase 4, Open-label, Single-arm, Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Indian Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 03.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03641560 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(5)	KPG-121-101	ClinicalTrials.gov: NCT03569280	Kangpu Biopharmaceuticals, Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT03569280. Safety, Tolerability, PK and Antitumor Activity of KPG-121 Plus Enzalutamide in mCRPC Patients [online]. Stand: 31.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569280 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(6)		ICTRP: NCT03569280	Kangpu Biopharmaceuticals, Ltd. ICTRP: NCT03569280. Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Evidence of Antitumor Activity of KPG-121 in Combination With Enzalutamide in Adults With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03569280 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(7)	180096	ClinicalTrials.gov: NCT03531827	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT03531827. Combining CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin, With Enzalutamide in People With Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Following Prior Enzalutamide Treatment [online]. Stand: 03.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531827 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(8)		ICTRP: NCT03531827	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT03531827. A Single Arm Phase II Study Combining CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin, With Enzalutamide in Patients With Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Following Prior Enzalutamide Treatment [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531827 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(9)	GETHI 2016-01	ClinicalTrials.gov: NCT03464201	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes. ClinicalTrials.gov: NCT03464201. Enzalutamide in Metastatic or Advanced Non-resectable Granulosa Cell Ovarian Tumors: GREKO III Study (GREKO III) [online]. Stand: 16.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03464201 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(10)		ICTRP: NCT03464201	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes. ICTRP: NCT03464201. Open Label Phase II Clinical Trial of Enzalutamide in Metastatic or Advanced Non-resectable Granulosa Cell Ovarian Tumors: GreKo III Study [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03464201 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(11)	CORT125281-601	ClinicalTrials.gov: NCT03437941	Corcept Therapeutics. ClinicalTrials.gov: NCT03437941. Study to Evaluate CORT125281 in Combination With Enzalutamide in Patients With mCRPC [online]. Stand: 06.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437941 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(12)	CORT125281-601	ICTRP: NCT03437941	Corcept Therapeutics. ICTRP: NCT03437941. Phase 1/2a Dose-Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of CORT125281 With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 17.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03437941 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(13)	IIT2016-16-POSADAS-TRC105	ClinicalTrials.gov: NCT03418324	Cedars-Sinai Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT03418324. Study of TRC105 With Abiraterone and With Enzalutamide in Prostate Cancer Patients Progressing on Therapy [online]. Stand: 11.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418324 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(14)		ICTRP: NCT03418324	Cedars-Sinai Medical Center. ICTRP: NCT03418324. A Phase 2 Study of TRC105 (Anti-endoglin Antibody) With Abiraterone and With Enzalutamide in Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer Patients Progressing on Therapy [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03418324 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(15)	9785-MA-3166	ClinicalTrials.gov: NCT03328364	Astellas Pharma a/s. ClinicalTrials.gov: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 18.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328364 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(16)		ICTRP: NCT03328364	Astellas Pharma a/s. ICTRP: NCT03328364. A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden [online]. Stand: 29.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03328364 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(17)	19706	ClinicalTrials.gov: NCT03325127	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT03325127. Outcomes of mCRPC Patients Treated With Ra-223 Concomitant With Abiraterone or Enzalutamide- A Chart Review Study [online]. Stand: 12.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325127 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(18)		ICTRP: NCT03325127	Bayer. ICTRP: NCT03325127. Outcomes and Treatment Patterns of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated With Radium-223 Concomitantly With Abiraterone or Enzalutamide in First Line Setting: A Retrospective Chart Abstraction Study [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325127 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(19)	CORE-OCU	ClinicalTrials.gov: NCT03305224	Iguchi, T. ClinicalTrials.gov: NCT03305224. The Combination Therapy With Ra-223 and Enzalutamide (CORE-OCU) [online]. Stand: 23.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(20)		ICTRP: NCT03305224	Iguchi, T. ICTRP: NCT03305224. The Study of Combination Therapy With Radium-223 and Enzalutamide in Osaka City University [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305224 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(21)	N14DAR (DARANA)	ClinicalTrials.gov: NCT03297385	The Netherlands Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT03297385. Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation (DARANA) [online]. Stand: 29.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297385 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(22)		ICTRP: NCT03297385	The Netherlands Cancer Institute. ICTRP: NCT03297385. Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297385 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(23)	LCI-GU-PRO-ADDE-001	ClinicalTrials.gov: NCT03246347	Earle Burgess. ClinicalTrials.gov: NCT03246347. A Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel, and Enzalutamide for Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 02.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246347 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(24)		ICTRP: NCT03246347	Earle Burgess. ICTRP: NCT03246347. A Phase II Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel and Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03246347 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(25)	CA209-9KD (CheckMate 9KD)	ClinicalTrials.gov: NCT03338790	Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: NCT03338790. An Investigational Immunotherapy Study of Nivolumab in Combination With Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CheckMate 9KD) [online]. Stand: 25.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338790 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(26)		EU Clinical Trials Register: 2017-001626-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. EU Clinical Trials Register: 2017-001626-17. A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001626-17 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(27)		ICTRP: EUCTR2017-001626-17-ES	Bristol-Myers Squibb International Corporation. ICTRP: EUCTR2017-001626-17-ES. A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer - CheckMate 9KD: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 9KD [online]. Stand: 18.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001626-17-ES [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(28)		ICTRP: NCT03338790	Bristol-Myers Squibb. ICTRP: NCT03338790. A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination With Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men With Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03338790 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(29)		ICTRP: EUCTR2017-001626-17-DE	Bristol-Myers Squibb International Corporation. ICTRP: EUCTR2017-001626-17-DE. A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer - CheckMate 9KD: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 9KD [online]. Stand: 19.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001626-17-DE [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(30)		PharmNet.Bund: EUCTR2017-001626-17	Bristol-Myers Squibb International Corporation. PharmNet.Bund: EUCTR2017-001626-17. A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(31)	2016-0538	ClinicalTrials.gov: NCT03207529	M. D. Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03207529. Study of BYL719 (Alpelisib) in Combination With Androgen Receptor Inhibitor (Enzalutamide) in Patients With Androgen Receptor (AR)-Positive and PTEN Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 06.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207529 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(32)		ICTRP: NCT03207529	M.D. Anderson Cancer Center. ICTRP: NCT03207529. Phase Ib Study of BYL719 (Alpelisib) in Combination With Androgen Receptor Inhibitor (Enzalutamide) in Patients With Androgen Receptor (AR)-Positive and PTEN Positive Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03207529 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(33)	2015-004617-25 (ENZART)	ClinicalTrials.gov: NCT03196388	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria. ClinicalTrials.gov: NCT03196388. Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer (ENZART) [online]. Stand: 18.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196388 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(34)		EU Clinical Trials Register: 2015-004617-25	Fundación Canaria de Investigación Sanitarias. EU Clinical Trials Register: 2015-004617-25. Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004617-25 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(35)		ICTRP: NCT03196388	Fundación Canaria de Investigación Sanitaria. ICTRP: NCT03196388. Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 29.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03196388 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(36)		ICTRP: EUCTR2015-004617-25-ES	Fundación Canaria de Investigación Sanitarias. ICTRP: EUCTR2015-004617-25-ES. Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer [online]. Stand: 22.05.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004617-25-ES [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(37)	CCR4500 (ACE)	ClinicalTrials.gov: NCT03177187	Institute of Cancer Research, United Kingdom. ClinicalTrials.gov: NCT03177187. Combination Study of AZD5069 and Enzalutamide. (ACE) [online]. Stand: 06.06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177187 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(38)		EU Clinical Trials Register: 2016-003141-28	The Institute of Cancer Research. EU Clinical Trials Register: 2016-003141-28. ACE: Proof of concept Phase I/II trial of the CXCR2 antagonist AZD5069, administered in combination with enzalutamide, in patients with metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003141-28 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(39)		ICTRP: NCT03177187	Institute of Cancer Research, United Kingdom. ICTRP: NCT03177187. ACE: Proof of Concept Phase I/II Trial of the CXCR2 Antagonist AZD5069, Administered in Combination With Enzalutamide, in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177187 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(40)		ICTRP: EUCTR2016-003141-28-GB	The Institute of Cancer Research. ICTRP: EUCTR2016-003141-28-GB. ACE: Proof of concept Phase I/II trial of the CXCR2 antagonist AZD5069, administered in combination with enzalutamide, in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) - ACE: A PhaseI/II trial of AZD5069 in combination with enzalutamide [online]. Stand: 10.07.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003141-28-GB [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(41)	HGMQ201502 (EFFECT)	ClinicalTrials.gov: NCT03124615	Macquarie University, Australia. ClinicalTrials.gov: NCT03124615. Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer (EFFECT) [online]. Stand: 24.04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124615 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(42)		ICTRP: NCT03124615	Macquarie University, Australia. ICTRP: NCT03124615. Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03124615 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(43)	914328 UCDCC#264	ClinicalTrials.gov: NCT03123978	University of California, Davis. ClinicalTrials.gov: NCT03123978. Enzalutamide and Niclosamide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123978 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(44)		ICTRP: NCT03123978	University of California, Davis. ICTRP: NCT03123978. A Safety Trial of Enzalutamide in Combination With PDMX1001/Niclosamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123978 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(45)	INT 178-15 (EXCALIBUR)	ClinicalTrials.gov: NCT03103724	Fondazione Irccs Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ClinicalTrials.gov: NCT03103724. A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Enzalutamide and the Role of ARv7 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients With Visceral Disease (EXCALIBUR) [online]. Stand: 24.04.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103724 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(46)		ICTRP: NCT03103724	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano. ICTRP: NCT03103724. A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Enzalutamide and the Role of ARv7 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients With Visceral Disease. [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03103724 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(47)	9785-CL-0123	ClinicalTrials.gov: NCT02960022	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02960022. A Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: 08.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960022 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(48)		EU Clinical Trials Register: 2016-001694-32	Astellas Pharma Global Development, Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-001694-32. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001694-32 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(49)		ICTRP: NCT02960022	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02960022. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960022 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(50)		ICTRP: EUCTR2016-001694-32-BE	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: EUCTR2016-001694-32-BE. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study - Protocol 9785-CL-0123 [online]. Stand: 11.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001694-32-BE [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(51)		PharmNet.Bund: EUCTR2016-001694-32	Astellas Pharma Global Development, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2016-001694-32. A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(52)	16-1001.cc	ClinicalTrials.gov: NCT02953860	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02953860. Fulvestrant Plus Enzalutamide in ER+/Her2- Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 20.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953860 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(53)		ICTRP: NCT02953860	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02953860. Phase II Trial of Fulvestrant Plus Enzalutamide in ER+/Her2- Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 11.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02953860 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(54)	949968 UCDCC#267	ClinicalTrials.gov: NCT02935205	University of California, Davis. ClinicalTrials.gov: NCT02935205. Enzalutamide and Indomethacin in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935205 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(55)		ICTRP: NCT02935205	University of California, Davis. ICTRP: NCT02935205. A Phase I/II Study of Enzalutamide in Combination With Indomethacin in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935205 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(56)	IBIMA-CNIO-CP-01-2016 CNI-ENZ-2016-01 (PROSENZA)	ClinicalTrials.gov: NCT02922218	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas Carlos III. ClinicalTrials.gov: NCT02922218. PROSENZA: Prospective Multi-Centre Study of Prognostic Factors in CRPC Patients Treated With Enzalutamide. (PROSENZA) [online]. Stand: 05.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922218 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(57)		ICTRP: NCT02922218	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III. ICTRP: NCT02922218. Prospective Multi-Centre Study of Prognostic Factors in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Enzalutamide. [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02922218 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(58)	CCR 4781 (TRAP)	ClinicalTrials.gov: NCT03644303	Royal Marsden NHS Foundation Trust. ClinicalTrials.gov: NCT03644303. Targeted Radiotherapy in Androgen-suppressed Prostate Cancer Patients. (TRAP) [online]. Stand: 23.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644303 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(59)	F161215003 (UAB 1663)	ClinicalTrials.gov: NCT03110588	University of Alabama at Birmingham. ClinicalTrials.gov: NCT03110588. Phase I Trial of PACE for Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 01.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110588 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(60)		ICTRP: NCT03110588	University of Alabama at Birmingham. ICTRP: NCT03110588. Phase I Trial of Prednisone, Abiraterone, Cabazitaxel and Enzalutamide (PACE) for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110588 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(61)	081604	ClinicalTrials.gov: NCT02885649	Rutgers, The State University of New Jersey. ClinicalTrials.gov: NCT02885649. Enzalutamide Before Surgery in Treating Patients With Kidney Cancer [online]. Stand: 09.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02885649 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(62)		ICTRP: NCT02885649	Rutgers, The State University of New Jersey. ICTRP: NCT02885649. Pilot Study of the Blockade of Androgens in Renal Cell Carcinoma Using Enzalutamide (BARE) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02885649 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(63)	16-074	ClinicalTrials.gov: NCT02833883	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02833883. Use of an Experimental Drug, CC-115, With Enzalutamide in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02833883 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(64)		ICTRP: NCT02833883	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT02833883. A Phase 1b Study of Enzalutamide Plus CC-115 in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02833883 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(65)	EUOG2014-002	ClinicalTrials.gov: NCT02815033	The European Uro-Oncology Group. ClinicalTrials.gov: NCT02815033. 11C or 18F-Choline PET/CT and Whole Body MRI for Staging and Response Prediction in Metastatic Hormono-Sensitive Prostate Cancer Patients Receiving Enzalutamide [online]. Stand: 25.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815033 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(66)		EU Clinical Trials Register: 2014-001162-10	European Uro- Oncology Group (EUOG). EU Clinical Trials Register: 2014-001162-10. An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Hormono-Naïve patients with Metastatic Prostate Cancer who have never before received Androgen Deprivation Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001162-10 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(67)	EUOG2014-002 (Fortsetzung)	ICTRP: NCT02815033	The European Uro-Oncology Group. ICTRP: NCT02815033. An Exploratory Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Imaging Study of Oral Enzalutamide (XTANDI) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Hormono-Sensitive Patients With Metastatic Prostate Cancer (Hormono-sensitive Patients) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02815033 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(68)		ICTRP: EUCTR2014-001162-10-NL	European Uro- Oncology Group (EUOG). ICTRP: EUCTR2014-001162-10-NL. An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Hormono-Naïve patients with Metastatic Prostate Cancer who have never before received Androgen Deprivation Therapy. - NA [online]. Stand: 10.07.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001162-10-NL [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(69)	EUOG2014-001	ClinicalTrials.gov: NCT02814968	The European Uro-Oncology Group. ClinicalTrials.gov: NCT02814968. 18F-FDG PET/CT and Whole Body MRI for Staging and Response Prediction in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Receiving Enzalutamide [online]. Stand: 25.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814968 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(70)		EU Clinical Trials Register: 2014-001161-27	European Uro- Oncology Group (EUOG). EU Clinical Trials Register: 2014-001161-27. An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Chemo-Naïve patients with Progressive Prostate Cancer who have failed Androgen Deprivation Therapy (CRPC patients) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001161-27 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(71)		ICTRP: NCT02814968	The European Uro-Oncology Group. ICTRP: NCT02814968. An Exploratory Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Imaging Study of Oral Enzalutamide (XTANDI) Androgen Receptor-Directed Therapy in Chemo-Naïve Patients With Progressive Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy (Castration-resistant Prostate Cancer Patients) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02814968 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(72)	EUOG2014-001 (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2014-001161-27-NL	European Uro- Oncology Group (EUOG). ICTRP: EUCTR2014-001161-27-NL. An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Chemo-Naïve patients with Progressive Prostate Cancer who have failed Androgen Deprivation Therapy (CRPC patients) - NA [online]. Stand: 10.07.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001161-27-NL [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(73)	15-307	ClinicalTrials.gov: NCT02750358	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02750358. Feasibility Study of Adjuvant Enzalutamide for the Treatment of Early Stage AR (+) Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 17.11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750358 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(74)		ICTRP: NCT02750358	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT02750358. Feasibility Study of Adjuvant Enzalutamide for the Treatment of Early Stage AR(+) Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02750358 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(75)	A091404	ClinicalTrials.gov: NCT02749903	Alliance for Clinical Trials in Oncology. ClinicalTrials.gov: NCT02749903. Enzalutamide for Patients With Androgen Receptor Positive Salivary Cancers [online]. Stand: 06.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749903 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(76)		ICTRP: NCT02749903	Alliance for Clinical Trials in Oncology. ICTRP: NCT02749903. A Phase II Study of Enzalutamide (NSC# 766085) for Patients With Androgen Receptor Positive Salivary Cancers [online]. Stand: 17.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02749903 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(77)	CR108141 (AQUARiUS)	ClinicalTrials.gov: NCT02813408	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium. ClinicalTrials.gov: NCT02813408. A Study to Investigate the Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Health-related Quality of Life, Participant-Reported Outcomes, and Medical Resource Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Participants (AQUARiUS) [online]. Stand: 04.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813408 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(78)		ICTRP: NCT02813408	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium. ICTRP: NCT02813408. Prospective Multi-country Observational Study to Investigate the Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Health-related Quality of Life, Patient-reported Outcomes, and Medical Resource Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813408 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(79)	ZEN003694-002	ClinicalTrials.gov: NCT02711956	Epigenetics, Z. ClinicalTrials.gov: NCT02711956. A Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 28.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711956 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(80)		ICTRP: NCT02711956	Zenith Epigenetics. ICTRP: NCT02711956. A Phase 1b/2a Safety and Tolerability Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02711956 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(81)	2015-0488	ClinicalTrials.gov: NCT02689427	M. D. Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02689427. Phase IIB Neoadjuvant Enzalutamide (ZT) Plus Taxol for Androgen Receptor (AR)-Positive Triple-Negative Breast Cancer (AR+ TNBC) [online]. Stand: 01.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689427 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(82)		ICTRP: NCT02689427	M.D. Anderson Cancer Center. ICTRP: NCT02689427. A Phase IIB Study of Neoadjuvant Enzalutamide (ZT) Regimen Therapy in Combination With Weekly Paclitaxel for Androgen Receptor (AR)-Positive Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 12.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689427 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(83)	2015-0723	ClinicalTrials.gov: NCT02684227	M. D. Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02684227. Enzalutamide in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Endometrial Cancer [online]. Stand: 28.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684227 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(84)		ICTRP: NCT02684227	M.D. Anderson Cancer Center. ICTRP: NCT02684227. A Phase II Study With a Limited Safety Lead-In of Enzalutamide in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Stage or Recurrent Endometrioid Endometrial Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684227 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(85)	9785-MA-1018	ClinicalTrials.gov: NCT02669771	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02669771. Long-Term Specified Drug Use-Results Survey for Xtandi Capsule [online]. Stand: 20.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669771 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(86)		ICTRP: NCT02669771	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT02669771. Xtandi® Capsules 40 mg Protocol for Long-Term Specified Drug Use-Results Survey [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02669771 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(87)	CR108103	ClinicalTrials.gov: NCT02663193	Janssen Scientific Affairs, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02663193. Real-World Study of Enzalutamide and Abiraterone Acetate (With Prednisone) Tolerability [online]. Stand: 20.02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663193 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(88)		ICTRP: NCT02663193	Janssen Scientific Affairs, LLC. ICTRP: NCT02663193. A Multicenter, Two-arm, Prospective, Observational Study to Characterize the Tolerability of Treatment With Enzalutamide or Abiraterone Acetate (With Prednisone) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663193 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(89)	15-279	ClinicalTrials.gov: NCT02642913	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02642913. Study of Enzalutamide With and Without Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients [online]. Stand: 12.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642913 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(90)		ICTRP: NCT02642913	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT02642913. A Multicenter Phase I/II Study of Enzalutamide With and Without Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02642913 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(91)	GS-US-350-1604	ClinicalTrials.gov: NCT02607228	Gilead Sciences. ClinicalTrials.gov: NCT02607228. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 23.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607228 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(92)		ICTRP: NCT02607228	Gilead Sciences. ICTRP: NCT02607228. A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination With Enzalutamide in Subjects With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02607228 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(93)		EU Clinical Trials Register: 2015-003741-26	Gilead Sciences, Inc. EU Clinical Trials Register: 2015-003741-26. A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination with Enzalutamide in Subjects with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003741-26 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(94)	52539	ClinicalTrials.gov: NCT02605863	University of Rochester. ClinicalTrials.gov: NCT02605863. Enzalutamide for Bladder Cancer Chemoprevention [online]. Stand: 03.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605863 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(95)		ICTRP: NCT02605863	University of Rochester. ICTRP: NCT02605863. The Effect of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide on Bladder Cancer Chemoprevention [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605863 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(96)	TRIGU1506 (JCASTRE-Zero)	ClinicalTrials.gov: NCT02588001	Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Hyogo, Japan. ClinicalTrials.gov: NCT02588001. Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide (JCASTRE-Zero) [online]. Stand: 17.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588001 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(97)		ICTRP: NCT02588001	Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Hyogo, Japan. ICTRP: NCT02588001. Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588001 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(98)		ICTRP: JPRN-UMIN000018964	Kagawa University Faculty of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000018964. Japanese research for patients with non-metastatic castration resistant prostate cancer - enzalutamide [online]. Stand: 12.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018964 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(99)	NU 17U19	ClinicalTrials.gov: NCT03016741	Northwestern University. ClinicalTrials.gov: NCT03016741. Cognitive Effects of Androgen Receptor Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 24.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016741 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(100)		ICTRP: NCT03016741	Northwestern University. ICTRP: NCT03016741. Cognitive Effects of Androgen Receptor (AR) Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016741 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(101)	9390	ClinicalTrials.gov: NCT02532114	University of Washington. ClinicalTrials.gov: NCT02532114. Niclosamide and Enzalutamide in Treating Patients With Castration-Resistant, Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 18.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532114 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(102)		ICTRP: NCT02532114	University of Washington. ICTRP: NCT02532114. A Phase I Study of Niclosamide in Combination With Enzalutamide in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02532114 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(103)	UW15052	ClinicalTrials.gov: NCT02677376	University of Wisconsin, Madison. ClinicalTrials.gov: NCT02677376. Imaging Biomarkers to Validate Response in Enzalutamide-Treated mCRPC [online]. Stand: 09.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677376 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(104)		ICTRP: NCT02677376	University of Wisconsin, Madison. ICTRP: NCT02677376. Validation of Imaging-Based Biomarkers of Treatment Response in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02677376 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(105)	IRB00011227	ClinicalTrials.gov: NCT02522715	Ohsu Knight Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02522715. Enzalutamide and Cabazitaxel in Treating Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 30.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522715 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(106)		ICTRP: NCT02522715	OHSU Knight Cancer Institute. ICTRP: NCT02522715. A Phase I/II Trial of Concurrent Chemohormonal Therapy Using Enzalutamide (MDV-3100) and Cabazitaxel in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02522715 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(107)	15558	ClinicalTrials.gov: NCT02508636	Nguyen, H. ClinicalTrials.gov: NCT02508636. Trial of Radiotherapy With Leuprolide and Enzalutamide in High Risk Prostate [online]. Stand: 04.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508636 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(108)		ICTRP: NCT02508636	Nguyen, H. ICTRP: NCT02508636. Phase II Trial of Definitive Radiotherapy With Leuprolide and Enzalutamide in High Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02508636 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(109)	CRP-PCA-02 (EnzaRadiCate)	ClinicalTrials.gov: NCT02507570	Carolina Research Professionals, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02507570. Open Label Phase Two Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium Ra 223 Dichloride in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Symptomatic Bone Metastasis [online]. Stand: 17.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(110)		ICTRP: NCT02507570	Carolina Research Professionals, LLC. ICTRP: NCT02507570. Open Label Phase Two Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium Ra 223 Dichloride in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Symptomatic Bone Metastasis [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02507570 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(111)	HCRN GU14-202	ClinicalTrials.gov: NCT02500901	Mathew, P. ClinicalTrials.gov: NCT02500901. Enzalutamide and Niraparib in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 22.12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500901 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(112)		ICTRP: NCT02500901	Mathew, P. ICTRP: NCT02500901. Combined Targeting of the Androgen Receptor in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer With Enzalutamide and the Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor Niraparib: Hoosier Cancer Research Network GU14-202 [online]. Stand: 08.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500901 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(113)	9785-MA-1002 (PREMISE)	ClinicalTrials.gov: NCT02495974	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02495974. European Observational Study of Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (PREMISE) [online]. Stand: 15.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02495974 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(114)		ICTRP: NCT02495974	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: NCT02495974. A European Prospective Observational Study Assessing the Effectiveness and Outcomes Associated With Enzalutamide Treatment in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495974 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(115)	J1548 (DEXTER)	ClinicalTrials.gov: NCT02491411	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02491411. Dexamethasone Prior to Re-treatment With Enzalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide and Docetaxel (DEXTER) [online]. Stand: 12.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491411 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(116)		ICTRP: NCT02491411	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ICTRP: NCT02491411. A Pilot Study of Dexamethasone Therapy Prior to Rechallenge With Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Dex EXTends Enza Response (The DEXTER Trial) [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02491411 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(117)	9340	ClinicalTrials.gov: NCT02489123	University of Washington. ClinicalTrials.gov: NCT02489123. Enzalutamide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma [online]. Stand: 29.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489123 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(118)		ICTRP: NCT02489123	University of Washington. ICTRP: NCT02489123. Androgen Receptor Targeting in Mantle Cell Lymphoma: A Pilot Trial of Enzalutamide [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489123 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(119)	AKF UMCN 14.17 (ILUMINATE)	ClinicalTrials.gov: NCT02471469	Radboud University. ClinicalTrials.gov: NCT02471469. Personalizing Enzalutamide Therapy by Understanding the Relation Between Tumor mRNAs, miRNAs and Treatment Response (ILUMINATE) [online]. Stand: 17.11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471469 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(120)		ICTRP: NCT02471469	Radboud University. ICTRP: NCT02471469. Personalizing Enzalutamide Therapy by Understanding the Relation Between the Decrease in the Expression Profile of a Panel of Preselected microRNAs, Tumor Related mRNAs and Treatment Response in Chemotherapy Naive Patients With mCRPC [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02471469 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(121)	D9320C00001 (MEDI3726)	ClinicalTrials.gov: NCT02991911	MedImmune LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02991911. A Phase 1/1b Study of MEDI3726 in Adults Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (MEDI3726) [online]. Stand: 12.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991911 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(122)		ICTRP: NCT02991911	MedImmune LLC. ICTRP: NCT02991911. A Phase 1/1b Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of MEDI3726 in Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Treatment With Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991911 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(123)	9785-MA-1008	ClinicalTrials.gov: NCT02441517	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02441517. A Study of Enzalutamide Re-treatment in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel and/or Cabazitaxel Treatment [online]. Stand: 19.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441517 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(124)		ICTRP: NCT02441517	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02441517. A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study of Enzalutamide Re-Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, As First Treatment Post-Chemotherapy in Patients Who Have Previously Received Enzalutamide in the Pre-Chemotherapy Setting [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441517 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(125)	BARRIER-P	ClinicalTrials.gov: NCT02429193	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT02429193. Biomarkers of Androgen Response and Resistance In Evolution During a Rising PSA (BARRIER-P) [online]. Stand: 26.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429193 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(126)		ICTRP: NCT02429193	University Health Network, Toronto. ICTRP: NCT02429193. An Open-label Phase 2 Multi-center Study of Enzalutamide and Abiraterone and Biomarkers of Androgen Response and Resistance During Rising PSA: BARRIER-P Trial [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429193 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(127)	TRIGU1517 (DELC)	ClinicalTrials.gov: NCT02669147	Translational Research Center for Medical Innovation, Kobe, Hyogo, Japan. ClinicalTrials.gov: NCT02669147. A Study to Determine Enzalutamide Long-term Safety and Efficacy After Anti-androgen Therapy for CRPC (DELC) [online]. Stand: 19.12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669147 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(128)		ICTRP: JPRN-UMIN000019855	Osaka University Graduate School Of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000019855. A study to Determine Enzalutamide Long-term safety and efficacy after anti-androgen therapy for CRPC. [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019855 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(129)	MDV3100-18	ClinicalTrials.gov: NCT02384382	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02384382. A Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) Bone Imaging Study in Patients Receiving Enzalutamide for Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 29.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384382 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(130)		ICTRP: NCT02384382	Pfizer. ICTRP: NCT02384382. A Phase 2, Open-label, Single-arm Study Of 18f-sodium Fluoride Pet/ct Bone Imaging In Enzalutamide-treated Chemotherapy-naïve Patients With Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384382 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(131)	201672	ClinicalTrials.gov: NCT02380313	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT02380313. Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide or Aibraterone [online]. Stand: 06.10.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02380313 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(132)		ICTRP: NCT02380313	GlaxoSmithKline. ICTRP: NCT02380313. A Phase I, Open-Label, Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide (Xtandi) or Abiraterone (Zytiga) in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 17.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02380313 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(133)	Pro00058229 (PEAX)	ClinicalTrials.gov: NCT02353715	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02353715. Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Treated With Either Sipuleucel-T (Provenge®), Abiraterone Acetate (Zytiga®) or Enzalutamide (Xtandi®) Undergoing Cardiopulmonary EXercise Testing (PEAX) [online]. Stand: 21.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353715 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(134)		ICTRP: NCT02353715	Duke University. ICTRP: NCT02353715. PEAX: Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Treated With Either Sipuleucel-T (Provenge®), Abiraterone Acetate (Zytiga®) or Enzalutamide (Xtandi®) Undergoing Cardiopulmonary EXercise Testing [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353715 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(135)	INO-VT-464-CL-003 VMT-VT-464-CL-003	ClinicalTrials.gov: NCT02445976	Innocrin Pharmaceutical. ClinicalTrials.gov: NCT02445976. Once-daily Oral Seviteronel in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone [online]. Stand: 01.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445976 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(136)		ICTRP: NCT02445976	Innocrin Pharmaceutical. ICTRP: NCT02445976. A Phase 2 Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seviteronel in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone [online]. Stand: 12.03.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445976 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(137)	680462 UCDCC#243	ClinicalTrials.gov: NCT02339168	University of California, Davis. ClinicalTrials.gov: NCT02339168. Enzalutamide and Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Hormone-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339168 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(138)		ICTRP: NCT02339168	University of California, Davis. ICTRP: NCT02339168. Enzalutamide and Metformin Combination Therapy to Overcome Autophagy Resistance in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 18.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339168 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(139)	IRB00011025	ClinicalTrials.gov: NCT02312557	Ohsu Knight Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02312557. Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide [online]. Stand: 20.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312557 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(140)		ICTRP: NCT02312557	OHSU Knight Cancer Institute. ICTRP: NCT02312557. Addition of Pembrolizumab Upon Progression on Enzalutamide in Men With mCRPC [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312557 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(141)	MCC-17924	ClinicalTrials.gov: NCT02300610	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02300610. Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer [online]. Stand: 11.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300610 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(142)		ICTRP: NCT02300610	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. ICTRP: NCT02300610. A Phase I/1b Study of Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer [online]. Stand: 22.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300610 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(143)	SOG-MIE-2014-04 (PREMIERE)	ClinicalTrials.gov: NCT02288936	Spanish Oncology Genito-Urinary Group. ClinicalTrials.gov: NCT02288936. Analyze the Predictive Value of Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Prostate Cancer (PREMIERE) [online]. Stand: 16.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288936 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(144)		EU Clinical Trials Register: 2014-003192-28	SOGUG. EU Clinical Trials Register: 2014-003192-28. Phase II multicenter study to analyze the predictive value of fusion gene TMPRSS2-ETS in response to enzalutamide in patients with metastatic CRPC no previously treated with chemotherapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003192-28 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(145)		ICTRP: NCT02288936	Spanish Oncology Genito-Urinary Group. ICTRP: NCT02288936. Phase II Multicenter Study to Analyze the Predictive Value of Fusion Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Metastatic CRPC no Previously Treated With Chemotherapy [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02288936 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(146)	IRB00009259	ClinicalTrials.gov: NCT02228265	Ohsu Knight Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02228265. Molecular Features and Pathways in Predicting Drug Resistance in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Enzalutamide [online]. Stand: 18.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228265 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(147)		ICTRP: NCT02228265	OHSU Knight Cancer Institute. ICTRP: NCT02228265. Identifying Mechanisms of Resistance to Enzalutamide (MDV3100) Treatment in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 25.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228265 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(148)	9785-CL-0406	ClinicalTrials.gov: NCT02225093	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02225093. A Study to Evaluate How Daily Dosing With Enzalutamide Affects the Metabolism of Caffeine and Dextromethorphan in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 27.06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225093 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(149)		ICTRP: NCT02225093	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT02225093. A Phase 1 Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Enzalutamide on the Pharmacokinetics of Substrates for CYP1A2 and CYP2D6 in Male Subjects With Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225093 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(150)	CTRIAL (ICORG) 13-21	ClinicalTrials.gov: NCT02225704	Cancer Trials Ireland. ClinicalTrials.gov: NCT02225704. Radium-223 in Combination With Enzalutamide [online]. Stand: 24.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225704 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(151)		EU Clinical Trials Register: 2013-004850-97	Cancer Trials Ireland. EU Clinical Trials Register: 2013-004850-97. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(152)		ICTRP: NCT02225704	Cancer Trials Ireland. ICTRP: NCT02225704. A Phase II Study of Radium-223 in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225704 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(153)	CTRIAL (ICORG) 13-21 (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2013-004850-97-IE	Cancer Trials Ireland. ICTRP: EUCTR2013-004850-97-IE. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer - Radium-223 & Enzalutamide in mCRPC [online]. Stand: 28.05.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004850-97-IE [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(154)	200331	ClinicalTrials.gov: NCT02215096	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT02215096. Dose-finding Study of GSK2636771 When Administered in Combination With Enzalutamide in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215096 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(155)		ICTRP: NCT02215096	GlaxoSmithKline. ICTRP: NCT02215096. A Phase I, Open-label, Dose-finding Study of GSK2636771 Administered in Combination With Enzalutamide (Xtandi™) in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215096 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(156)	53018	ClinicalTrials.gov: NCT02213107	University of Rochester. ClinicalTrials.gov: NCT02213107. Enzalutamide & Dutasteride as 1st Line Treatment for Patients =/> 65 Years Old With Prostate Cancer. [online]. Stand: 03.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213107 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(157)		ICTRP: NCT02213107	University of Rochester. ICTRP: NCT02213107. A Phase II Study of Enzalutamide Plus Dutasteride as First Line Treatment for Vulnerable Patients =/> 65 Years Old With Systemic Prostate Cancer. [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213107 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(158)	14-230	ClinicalTrials.gov: NCT02207504	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02207504. Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 14.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207504 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(159)		ICTRP: NCT02207504	Dana-Farber Cancer Institute. ICTRP: NCT02207504. A Phase 1 Study of Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Before or After Progression on Docetaxel. [online]. Stand: 26.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207504 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(160)	9785-CL-0404	ClinicalTrials.gov: NCT02138162	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02138162. A Study to Investigate the Effect of Severely Diminished Liver Function on the Metabolism, Safety, and Tolerability of a Single Oral Dose of Enzalutamide in Men [online]. Stand: 14.05.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138162 [Zugriff: 04.10.2018]. 2014.
(161)		ICTRP: NCT02138162	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT02138162. A Phase 1, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Enzalutamide in Male Subjects With Severe Hepatic Impairment and Normal Hepatic Function [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138162 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(162)	MCC-17696	ClinicalTrials.gov: NCT02138383	H. Lee Moffitt Cancer Center Research Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02138383. Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer [online]. Stand: 17.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138383 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(163)		ICTRP: NCT02138383	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. ICTRP: NCT02138383. A Phase I Trial With Cohort Expansion of Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138383 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(164)	SCRI GU 99	ClinicalTrials.gov: NCT02125084	SCRI Development Innovations, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT02125084. Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125084 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(165)		ICTRP: NCT02125084	SCRI Development Innovations, LLC. ICTRP: NCT02125084. Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Phase I Study With a Maximum Tolerated Dose Expansion Cohort [online]. Stand: 12.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125084 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(166)	9785-CL-0122	ClinicalTrials.gov: NCT02124668	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02124668. A Study to Monitor the Safety of Enzalutamide in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 18.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124668 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(167)		ICTRP: NCT02124668	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT02124668. A Phase 2, Multicenter, Single-arm, Open Label Study to Monitor the Safety of Enzalutamide in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124668 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(168)	9785-CL-0410	ClinicalTrials.gov: NCT02116582	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02116582. A Study to Evaluate Enzalutamide After Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 28.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116582 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(169)		EU Clinical Trials Register: 2013-002271-17	Astellas Pharma Europe B. V. EU Clinical Trials Register: 2013-002271-17. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002271-17 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(170)		ICTRP: EUCTR2013-002271-17-BE	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: EUCTR2013-002271-17-BE. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: 23.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002271-17-BE [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(171)		PharmNet.Bund: EUCTR2013-002271-17	Astellas Pharma Europe B. V. PharmNet.Bund: EUCTR2013-002271-17. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(172)	Neoadj enz/abi/dut/deg	ClinicalTrials.gov: NCT02159690	Pienta, K. ClinicalTrials.gov: NCT02159690. A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy [online]. Stand: 26.01.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159690 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(173)		ICTRP: NCT02159690	Pienta, K. ICTRP: NCT02159690. A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159690 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(174)	IRB00010241	ClinicalTrials.gov: NCT02099864	Ohsu Knight Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02099864. Genetic and Molecular Mechanisms in Assessing Response in Patients With Prostate Cancer Receiving Enzalutamide Therapy [online]. Stand: 22.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099864 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(175)		ICTRP: NCT02099864	OHSU Knight Cancer Institute. ICTRP: NCT02099864. Molecular Mechanisms Underlying Tumor Progression Despite Enzalutamide Treatment [online]. Stand: 03.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099864 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(176)	9785-CL-1121	ClinicalTrials.gov: NCT02091960	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02091960. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide With Trastuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+), Androgen Receptor Positive (AR+) Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 29.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091960 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(177)		EU Clinical Trials Register: 2013-000093-29	Astellas Pharma Global Development, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-000093-29. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide with Trastuzumab in Subjects with HER2+ AR+ Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000093-29 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(178)	9785-CL-1121 (Fortsetzung)	ICTRP: NCT02091960	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02091960. A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide With Trastuzumab in Subjects With HER2+ AR+ Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091960 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(179)	J1416 (Restore)	ClinicalTrials.gov: NCT02090114	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02090114. RE-sensitizing With Supraphysiologic Testosterone to Overcome REsistance (The RESTORE Study) (Restore) [online]. Stand: 24.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090114 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(180)		ICTRP: DRKS00012696	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. ICTRP: DRKS00012696. A Phase II Study to Determine Sequential Response to Bipolar Androgen Therapy (BAT) Followed by Enzalutamide or Abiraterone Post-BAT in Men With Prostate Cancer Progressing on Combined Androgen Ablative Therapies - Restore [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012696 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(181)		ICTRP: NCT02090114	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ICTRP: NCT02090114. A Phase II Study to Determine Sequential Response to Bipolar Androgen Therapy (BAT) Followed by Enzalutamide or Abiraterone Post-BAT in Men With Prostate Cancer Progressing on Combined Androgen Ablative Therapies [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090114 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(182)	STU 082013-032	ClinicalTrials.gov: NCT02064582	University of Texas Southwestern Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT02064582. Enzalutamide and Hormone Therapy Before, During, and After Radiation for High Risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 15.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064582 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(183)		ICTRP: NCT02064582	University of Texas Southwestern Medical Center. ICTRP: NCT02064582. Phase 2 Study of Enzalutamide and GnRH Agonist Before, During and After Radiation Therapy in Treatment of Patients With High-risk Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064582 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(184)	Pro00049865 (STREAM)	ClinicalTrials.gov: NCT02057939	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02057939. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM) [online]. Stand: 07.11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057939 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(185)		ICTRP: NCT02057939	Duke University. ICTRP: NCT02057939. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057939 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(186)	13-444	ClinicalTrials.gov: NCT02028988	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02028988. Enzalutamide + External Beam Rt For Prostate [online]. Stand: 06.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028988 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(187)		ICTRP: NCT02028988	Dana-Farber Cancer Institute. ICTRP: NCT02028988. Enzalutamide With External Beam Radiation for Intermediate Risk Prostate Cancer: A Phase II Study [online]. Stand: 19.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02028988 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(188)	13P.461	ClinicalTrials.gov: NCT02023463	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. ClinicalTrials.gov: NCT02023463. Enzalutamide, Radiation Therapy and Hormone Therapy in Treating Patients With Intermediate or High-Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 01.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023463 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(189)		ICTRP: NCT02023463	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. ICTRP: NCT02023463. Phase Ib Trial of Enzalutamide in Combination With Radiation Therapy and LHRH Agonist Therapy in the Management of Intermediate and High-Risk Prostate Cancer [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023463 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(190)	17-322	ClinicalTrials.gov: NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03310541. AZD5363 in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring AKT Mutations [online]. Stand: 31.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310541 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(191)		ICTRP: NCT03310541	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT03310541. A Pilot Study of AZD5363 for Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Mutations in AKT1, AKT2, or AKT3 [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03310541 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(192)	9785-CL-0403 (UPWARD)	ClinicalTrials.gov: NCT01977651	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01977651. A Study to Evaluate the Potential Increased Risk of Seizures Among Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated With Enzalutamide (UPWARD) [online]. Stand: 10.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01977651 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(193)		EU Clinical Trials Register: 2013-003022-92	Astellas Pharma Global Development, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-003022-92. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated with Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure (UPWARD) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003022-92 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(194)		ICTRP: NCT01977651	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01977651. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated With Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01977651 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(195)		PharmNet.Bund: EUCTR2013-003022-92	Astellas Pharma Global Development, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2013-003022-92. A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated with Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure (UPWARD) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(196)	13-119	ClinicalTrials.gov: NCT01974765	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01974765. Enzalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive (AR+) Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and One, Two or Three Prior Therapies [online]. Stand: 04.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974765 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(197)		ICTRP: NCT01974765	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ICTRP: NCT01974765. A Phase II Trial of Enzalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive (AR+) Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and One, Two or Three Prior Therapies [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974765 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(198)	13-301	ClinicalTrials.gov: NCT01942837	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT01942837. Phase II Trial of Enzalutamide for CRPC With Correlative Assessment of Androgen Receptor Signaling [online]. Stand: 25.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942837 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(199)		ICTRP: NCT01942837	Dana-Farber Cancer Institute. ICTRP: NCT01942837. Phase II Trial of Enzalutamide for Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) With Correlative Assessment of Androgen Receptor (AR) Signaling and Whole-exome and Transcriptome Sequencing [online]. Stand: 02.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942837 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(200)	EUCTR2013-003058-25 (PRECHOL)	ClinicalTrials.gov: NCT01981707	University Hospital, Grenoble. ClinicalTrials.gov: NCT01981707. F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer (PRECHOL) [online]. Stand: 28.04.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981707 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(201)		ICTRP: NCT01981707	University Hospital, Grenoble. ICTRP: NCT01981707. F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer Treated by Abiraterone Acetate or Enzalutamide [online]. Stand: 09.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981707 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(202)	CASE12812	ClinicalTrials.gov: NCT01927627	Case Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01927627. Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer [online]. Stand: 12.06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927627 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(203)		ICTRP: NCT01927627	Case Comprehensive Cancer Center. ICTRP: NCT01927627. A Phase 2 Study of Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer Who Have Undergone Local Definitive Therapy With Radical Prostatectomy [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927627 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(204)	9785-CL-0007	ClinicalTrials.gov: NCT01911728	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01911728. Drug-drug Interaction Study With MDV3100 and a Cocktail of Substrates [online]. Stand: 26.06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911728 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(205)		ICTRP: NCT01911728	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01911728. A Phase I Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MDV3100 (ASP9785) on the Pharmacokinetics of Substrates for CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911728 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(206)	9785-CL-0001	ClinicalTrials.gov: NCT01911715	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01911715. A Study to Explore the Routes of Elimination of MDV3100 [online]. Stand: 30.07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911715 [Zugriff: 04.10.2018]. 2013.
(207)		ICTRP: NCT01911715	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01911715. A Phase I Open-label Study to Investigate the Mass Balance and Biotransformation of a Single Oral 160 mg (100 µCi) Dose of 14C-MDV3100 (ASP9785) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911715 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(208)	9785-CL-0009	ClinicalTrials.gov: NCT01901133	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01901133. Hepatic Impairment Study With MDV3100 in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment Compared to a Healthy Control Group [online]. Stand: 15.09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01901133 [Zugriff: 04.10.2018]. 2014.
(209)		ICTRP: NCT01901133	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01901133. A Phase I, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of MDV3100 in Male Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment and Normal Hepatic Function [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01901133 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(210)	MDV3100-11	ClinicalTrials.gov: NCT01889238	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01889238. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Advanced, Androgen Receptor-Positive, Triple Negative Breast Cancer [online]. Stand: 26.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889238 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(211)		EU Clinical Trials Register: 2013-000698-57	Medivation, Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-000698-57. A Phase 2, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study of the Clinical Activity and Safety of Enzalutamide in Patients With Advanced, Androgen Receptor-Positive, Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000698-57 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(212)		ICTRP: EUCTR2013-000698-57-GB	Medivation, Inc. ICTRP: EUCTR2013-000698-57-GB. A Phase 2, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study of the Clinical Activity and Safety of Enzalutamide in Patients With Advanced, Androgen Receptor-Positive, Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 13.02.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000698-57-GB [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(213)	13-073	ClinicalTrials.gov: NCT01885949	Massachusetts General Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT01885949. Tivozanib + Enzalutamide in Adv Prostate Cancer [online]. Stand: 13.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885949 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(214)		ICTRP: NCT01885949	Massachusetts General Hospital. ICTRP: NCT01885949. Phase 2 Combination Trial of Tivozanib and Enzalutamide in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 25.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885949 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(215)	INO-VT-464-CL-002 VMT-VT-464-CL-002	ClinicalTrials.gov: NCT02130700	Innocrin Pharmaceutical. ClinicalTrials.gov: NCT02130700. Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide, Androgen Receptor Positive Triple-Negative Breast Cancer Patients, and Men With ER Positive Breast Cancer [online]. Stand: 07.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130700 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(216)		ICTRP: NCT02130700	Innocrin Pharmaceutical. ICTRP: NCT02130700. A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VT-464 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Previously Been Treated With Enzalutamide, Androgen Receptor Positive Triple-Negative Breast Cancer Patients, and Men With ER Positive Breast Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130700 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(217)	14552	ClinicalTrials.gov: NCT02215161	University of California, San Francisco. ClinicalTrials.gov: NCT02215161. Selinexor in Treating Patients With Abiraterone Acetate and/or Enzalutamide Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 26.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215161 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(218)		ICTRP: NCT02215161	University of California, San Francisco. ICTRP: NCT02215161. Phase II Single Agent Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215161 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(219)	9785-UC-0001	ClinicalTrials.gov: NCT01663415	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01663415. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve, Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 17.09.2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663415 [Zugriff: 04.10.2018]. 2012.
(220)		ICTRP: NCT01663415	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01663415. A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve, Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663415 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(221)	MedOPP098	ClinicalTrials.gov: NCT03002220	MedSir. ClinicalTrials.gov: NCT03002220. Trial of Rad-223 Activity in Asymptomatic Patients With mCRPC While on Abiraterone or Enzalutamide Besides AR-V7 Status [online]. Stand: 11.01.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(222)		EU Clinical Trials Register: 2016-001888-36	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). EU Clinical Trials Register: 2016-001888-36. A phase II clinical trial of radium-223 activity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with asymptomatic progression while on abiraterone acetate or enzalutamide besides AR-V7 mutational status [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001888-36 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(223)	MedOPP098 (Fortsetzung)	ICTRP: NCT03002220	MedSIR. ICTRP: NCT03002220. A Phase II Clinical Trial of Radium-223 Activity in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) With Asymptomatic Progression While on Abiraterone Acetate or Enzalutamide Besides AR-V7 Mutational Status [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03002220 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(224)		ICTRP: EUCTR2016-001888-36-ES	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO). ICTRP: EUCTR2016-001888-36-ES. A phase II clinical trial of radium-223 activity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with asymptomatic progression while on abiraterone acetate or enzalutamide besides AR-V7 mutational status - EXCAAPE [online]. Stand: 17.10.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001888-36-ES [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(225)	9785-CL-0011	ClinicalTrials.gov: NCT01650194	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01650194. A Study to Determine Safety and Tolerability of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 02.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650194 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(226)		ICTRP: NCT01650194	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01650194. A Phase 2 Study Determining Safety and Tolerability of Enzalutamide (Formerly MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650194 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(227)	9785-CL-0401	ClinicalTrials.gov: NCT01606982	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01606982. Provide Expanded Access to MDV3100 and Monitor Its Safety in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 17.02.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606982 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(228)		ICTRP: NCT01606982	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT01606982. A Multicenter, Single-arm, Open Label Treatment Protocol to Provide Expanded Access to MDV3100 and Monitor Its Safety in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606982 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(229)	MDV3100-08	ClinicalTrials.gov: NCT01597193	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01597193. Safety Study of Enzalutamide (MDV3100) in Patients With Incurable Breast Cancer [online]. Stand: 26.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597193 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(230)		ICTRP: NCT01597193	Pfizer. ICTRP: NCT01597193. A Phase 1 Open-label, Dose Escalation Study Evaluating The Safety, Tolerability, And Pharmacokinetics Of Enzalutamide (Formerly Mdv3100) In Patients With Incurable Breast Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597193 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(231)	MDV3100-06	ClinicalTrials.gov: NCT01565928	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01565928. Safety and Tolerability Study of MDV3100 in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 04.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565928 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(232)		ICTRP: NCT01565928	Pfizer. ICTRP: NCT01565928. A Phase 1b, Open-label, Safety And Tolerability Study Of Oral Mdv3100 In Combination With Docetaxel In Men With Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565928 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(233)	9785-CL-0121	ClinicalTrials.gov: NCT01534052	Astellas Pharma Inc, Medivation, I. ClinicalTrials.gov: NCT01534052. A Study to Assess the Safety of Continued Administration of MDV3100 in Subjects With Prostate Cancer Who Showed Benefit From Prior Exposure to MDV3100 [online]. Stand: 04.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534052 [Zugriff: 27.04.2018]. 2018.
(234)		ICTRP: NCT01534052	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT01534052. A Phase 2 Open-label Extension Study to Assess the Safety of Continued Administration of MDV3100 in Subjects With Prostate Cancer Who Showed Benefit From Prior Exposure to MDV3100 [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534052 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(235)	150124	ClinicalTrials.gov: NCT02430480	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT02430480. Using Multiparametric MRI to Evaluate Intraprostatic Tumor Responses and Androgen Resistance Patterns in Newly Diagnosed Prostate Cancer [online]. Stand: 09.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430480 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(236)		ICTRP: NCT02430480	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT02430480. Neoadjuvant Androgen Deprivation and Enzalutamide: Using Multiparametric MRI to Evaluate Intraprostatic Tumor Responses and Androgen Resistance Patterns in Newly Diagnosed Prostate Cancer [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02430480 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(237)	PAM4983g	ClinicalTrials.gov: NCT01362374	Genentech, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01362374. Safety and Clinical Pharmacology of GDC-0068 in Combination With Docetaxel, Fluoropyrimidine Plus Oxaliplatin, Paclitaxel, or Enzalutamide in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 24.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362374 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(238)		ICTRP: NCT01362374	Genentech, Inc. ICTRP: NCT01362374. A Phase Ib, Open-label, Dose-escalation Study of the Safety and Pharmacology of Ipatasertib (GDC-0068) in Combination With Docetaxel, Fluoropyrimidine Plus Oxaliplatin, Paclitaxel, or Enzalutamide in Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362374 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(239)	9785-CL-0321	ClinicalTrials.gov: NCT01302041	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01302041. A Study to Test if Enzalutamide is Effective and Safe in Prostate Cancer Patients Who Have Never Had Hormone Therapy [online]. Stand: 02.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302041 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(240)		EU Clinical Trials Register: 2010-021287-16	Astellas Pharma Europe B. V. EU Clinical Trials Register: 2010-021287-16. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021287-16 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(241)		ICTRP: DRKS00003998	Astellas Pharma Inc. ICTRP: DRKS00003998. A Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Safety Study of MDV3100 in Patients With Hormone-naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003998 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(242)	9785-CL-0321 (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2010-021287-16-BE	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: EUCTR2010-021287-16-BE. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer [online]. Stand: 03.07.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021287-16-BE [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(243)		PharmNet.Bund: EUCTR2010-021287-16	Astellas Pharma Europe B. V. PharmNet.Bund: EUCTR2010-021287-16. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(244)	9785-CL-0111	ClinicalTrials.gov: NCT01284920	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01284920. A Study of MDV3100 to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 01.02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284920 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(245)		ICTRP: NCT01284920	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT01284920. A Phase I/II, Open-Label, Uncontrolled, Dose-Escalation Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 08.02.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01284920 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(246)	3475-199 (KEYNOTE-199)	ClinicalTrials.gov: NCT02787005	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT02787005. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)(MK-3475-199/KEYNOTE-199) [online]. Stand: 25.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787005 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(247)		EU Clinical Trials Register: 2015-003644-40	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2015-003644-40. Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Chemotherapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003644-40 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(248)		PharmNet.Bund: EUCTR2015-003644-40	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2015-003644-40. Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(249)	CRPC-MDA-1	ClinicalTrials.gov: NCT01091103	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01091103. Determine Effect of Enzalutamide (MDV3100) on the Androgen Signaling Pathway in Correlation With the Anti-tumor Effects of Enzalutamide [online]. Stand: 25.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091103 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(250)		ICTRP: NCT01091103	Pfizer. ICTRP: NCT01091103. A Study Of Continuous Oral Dosing Of A Novel Antiandrogen Mdv3100, In Castration-resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients Evaluating The Tumor Micro-enviroment [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091103 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(251)	S-3100-1-01	ClinicalTrials.gov: NCT00510718	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00510718. A Phase 1 Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer [online]. Stand: 11.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00510718 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(252)		ICTRP: NCT00510718	Pfizer. ICTRP: NCT00510718. A Phase 1, Open-label, Dose-escalation Safety And Pharmacokinetic Study Of Mdv3100 In Patients With Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00510718 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(253)	MDV3800-06 (TALAPRO 1)	ClinicalTrials.gov: NCT03148795	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03148795. A Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148795 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(254)		EU Clinical Trials Register: 2016-002036-32	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-002036-32. Talapro 1: A Phase 2, Open Label, Response Rate Study of Talazoparib in Men with DNA Repair Defects and Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Previously Received Taxane Based Chemotherapie and Progressed on at Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide and/or Abiraterone Acetate/Prednisone) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002036-32 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(255)	MDV3800-06 (TALAPRO 1) (Fortsetzung)	ICTRP: NCT03148795	Pfizer. ICTRP: NCT03148795. Talapro-1: A Phase 2, Open Label, Response Rate Study Of Talazoparib In Men With Dna Repair Defects And Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Previously Received Taxane Based Chemotherapy And Progressed On At Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide And/or Abiraterone Acetate/Prednisone) [online]. Stand: 17.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03148795 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(256)		ICTRP: EUCTR2016-002036-32-DE	Medivation, Inc. a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2016-002036-32-DE. TALAPRO 1: A PHASE 2, OPEN LABEL, RESPONSE RATE STUDY OF TALAZOPARIB IN MEN WITH DNA REPAIR DEFECTS AND METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER WHO PREVIOUSLY RECEIVED TAXANE BASED CHEMOTHERAPY AND PROGRESSED ON AT LEAST 1 NOVEL HORMONAL AGENT (ENZALUTAMIDE AND/OR ABIRATERONE ACETATE/PREDNISONE) [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002036-32-DE [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(257)		PharmNet.Bund: EUCTR2016-002036-32	Medivation, Inc. a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2016-002036-32. TALAPRO 1: A PHASE 2, OPEN LABEL, RESPONSE RATE STUDY OF TALAZOPARIB IN MEN WITH DNA REPAIR DEFECTS AND METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER WHO PREVIOUSLY RECEIVED TAXANE BASED CHEMOTHERAPY AND PROGRESSED ON AT LEAST 1 NOVEL HORMONAL AGENT (ENZALUTAMIDE AND/OR ABIRATERONE ACETATE/PREDNISONE) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(258)	3475-365 (KEYNOTE-365)	ClinicalTrials.gov: NCT02861573	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: NCT02861573. Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365) [online]. Stand: 28.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861573 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(259)		EU Clinical Trials Register: 2016-002312-41	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-002312-41. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002312-41 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(260)		ICTRP: NCT02861573	Merck Sharp & Dohme Corp. ICTRP: NCT02861573. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02861573 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(261)		PharmNet.Bund: EUCTR2016-002312-41	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2016-002312-41. Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(262)	CIC1421-17-08 (ARBITRAGE)	ClinicalTrials.gov: NCT03243604	Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere. ClinicalTrials.gov: NCT03243604. ARBITRAGE : cARdiotoxicity Profile of aBIraTeRone in prostAte Cancer : a pharmacoviGilancE Study (ARBITRAGE) [online]. Stand: 09.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243604 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(263)	CCS1477-01	ClinicalTrials.gov: NCT03568656	CellCentric Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT03568656. Study to Evaluate CCS1477 in Advanced Tumours [online]. Stand: 03.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568656 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(264)		ICTRP: NCT03568656	CellCentric Ltd. ICTRP: NCT03568656. An Open-label Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCS1477 as Monotherapy and in Combination, in Patients With Advanced Solid/Metastatic Tumours. [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568656 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(265)	19863	ClinicalTrials.gov: NCT03419442	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT03419442. Multi-academic Center Study of Xofigo Patients [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(266)	UGUP-17050	ClinicalTrials.gov: NCT03275857	University of Rochester. ClinicalTrials.gov: NCT03275857. Cisplatin in Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 26.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275857 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(267)		ICTRP: NCT03275857	University of Rochester. ICTRP: NCT03275857. A Pilot Study of Cisplatin in Castration Resistant Prostate Cancer That is Becoming Refractory to Enzalutamide [online]. Stand: 09.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275857 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(268)	J1812 (COMBAT-CRPC)	ClinicalTrials.gov: NCT03554317	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT03554317. COMbination of Bipolar Androgen Therapy and Nivolumab (COMBAT-CRPC) [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554317 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(269)	17-5196 (TRANCE)	ClinicalTrials.gov: NCT03432949	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT03432949. Radium-223 Combined With Dexamethasone as First-line Therapy in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (TRANCE) [online]. Stand: 30.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(270)	4P-15-4	ClinicalTrials.gov: NCT02853097	University of Southern California. ClinicalTrials.gov: NCT02853097. Cell-Free DNA and RNA in Blood fromMetastatic Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 24.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853097 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(271)	Pro00056936	ClinicalTrials.gov: NCT02269982	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02269982. Prospective CiRculating prOstate Cancer Predictors in HighEr Risk mCRPC studY (PROPHECY) [online]. Stand: 08.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269982 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(272)	15-9075 (TOPCOP)	ClinicalTrials.gov: NCT02512185	University Health Network, Toronto. ClinicalTrials.gov: NCT02512185. Towards Optimal Prescription of Chemotherapy in Prostate Cancer (TOPCOP) [online]. Stand: 24.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512185 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(273)	ECT2015-004	ClinicalTrials.gov: NCT03236688	Exosome Diagnostics, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT03236688. Detection of ARv7 in the Plasma of Men With Advanced Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (MCRP) [online]. Stand: 02.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236688 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(274)	PSMA ADC 2301	ClinicalTrials.gov: NCT01695044	Progenics Pharmaceuticals, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01695044. A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [online]. Stand: 24.03.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(275)	GCO 16-1593	ClinicalTrials.gov: NCT02903160	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ClinicalTrials.gov: NCT02903160. Prostate Cancer Intensive, Non-Cross Reactive Therapy (PRINT) for Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 11.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(276)		ICTRP: NCT02903160	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ICTRP: NCT02903160. Clinical Trial of a Rapidly Cycling, Non-Cross Reactive Regimen of Approved Therapeutic Agents to Treat Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903160 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(277)	COG-PRO	ClinicalTrials.gov: NCT02907372	Centre Francois Baclesse. ClinicalTrials.gov: NCT02907372. Impact of New Generation Hormono-therapy on Cognitive Functions in Elderly Patients Treated for a Metastatic Prostate Cancer (COG-PRO) [online]. Stand: 15.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02907372 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(278)		EU Clinical Trials Register: 2016-001248-20	Centre François Baclesse. EU Clinical Trials Register: 2016-001248-20. Impact of new generation hormono-therapy on cognitive functions in elderly patients treated for a metastatic prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001248-20 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(279)	SP015	ClinicalTrials.gov: NCT03514836	Sotio a.s. ClinicalTrials.gov: NCT03514836. A Phase I/II, Safety Clinical Trial of DCVAC/PCa and ONCOS-102 in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 12.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514836 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(280)	J15232	ClinicalTrials.gov: NCT02856100	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02856100. Comparison of PSMA-based 18F-DCFPyL PET/CT to Conventional Imaging in the Evaluation of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 04.08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02856100 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(281)	NL58639.056.16 (CABA-V7)	ClinicalTrials.gov: NCT03050866	Erasmus Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT03050866. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive Circulating Tumor Cells (CTCs) (CABA-V7) [online]. Stand: 07.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050866 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(282)		EU Clinical Trials Register: 2016-002993-11	Erasmus MC Cancer Institute. EU Clinical Trials Register: 2016-002993-11. A single arm phase 2 multicenter study determining the response to Cabazitaxel in metastatic prostate cancer (mCRPC) patients with AR-V7 positive circulating tumor cells (CTCs) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002993-11 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(283)	NL55865.078.15 (CARVE)	ClinicalTrials.gov: NCT02621190	Erasmus Medical Center. ClinicalTrials.gov: NCT02621190. Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive CTCs (CARVE) [online]. Stand: 17.08.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621190 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(284)	GT0918-US-1001	ClinicalTrials.gov: NCT02826772	Suzhou Kintor Pharmaceutical Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02826772. Safety, Tolerability, and PK of GT0918 (Proxalutamide) in Subjects With Metastatic Castrate Prostate Cancer [online]. Stand: 20.11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826772 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(285)	EC/2017/1099	ClinicalTrials.gov: NCT03526562	University Hospital, Ghent. ClinicalTrials.gov: NCT03526562. Exercise Prescription Dose for Castration Resistance Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 16.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526562 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(286)	EPI-506-CS-0001	ClinicalTrials.gov: NCT02606123	Essa Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: NCT02606123. Safety and Anti-Tumor Study of Oral EPI-506 for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606123 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(287)		EU Clinical Trials Register: 2015-004764-10	Essa Pharmaceuticals Corp. EU Clinical Trials Register: 2015-004764-10. A Phase 1/2 Open-label Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Oral EPI-506 in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004764-10 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(288)	125519	ClinicalTrials.gov: NCT02432001	University of California, San Francisco. ClinicalTrials.gov: NCT02432001. Radiologically Guided Biopsies of mCRPC [online]. Stand: 24.07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432001 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(289)	145515	ClinicalTrials.gov: NCT02494921	Aggarwal, R. ClinicalTrials.gov: NCT02494921. LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC [online]. Stand: 10.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(290)	LCCC 1231	ClinicalTrials.gov: NCT02008058	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02008058. Observational Longitudinal Study of Pain in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 10.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008058 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(291)	EC1169-01	ClinicalTrials.gov: NCT02202447	Endocyte. ClinicalTrials.gov: NCT02202447. Phase 1 of EC1169 In Patients With Recurrent MCRPC [online]. Stand: 06.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202447 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(292)	13-143	ClinicalTrials.gov: NCT02091531	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02091531. Dual mTOR Inhibitor MLN0128 in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients [online]. Stand: 04.10.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091531 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(293)	INO-VT-464-CL-001 VMT-VT-464-CL-001	ClinicalTrials.gov: NCT02012920	Innocrin Pharmaceutical. ClinicalTrials.gov: NCT02012920. A Study to Evaluate Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 01.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012920 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(294)		EU Clinical Trials Register: 2011-004103-20	Innocrin Pharmaceuticals Inc. EU Clinical Trials Register: 2011-004103-20. A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004103-20 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(295)	18695	ClinicalTrials.gov: NCT02729103	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT02729103. Treatment Patterns in Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 25.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(296)	CR108476	ClinicalTrials.gov: NCT03551782	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: NCT03551782. A Study of JNJ-63723283, a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 14.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551782 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(297)	Pro00063296	ClinicalTrials.gov: NCT02456571	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02456571. CTC Immune Checkpoint [online]. Stand: 12.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(298)	OCOG-2016-MISTER (MISTER)	ClinicalTrials.gov: NCT02813226	Ontario Clinical Oncology Group (OCOG). ClinicalTrials.gov: NCT02813226. Assessment of New Molecular Imaging Strategies for Prostate Cancer (MISTER) [online]. Stand: 14.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813226 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(299)	PROREPAIR-B CNIO-CP-2013-02-B	ClinicalTrials.gov: NCT03075735	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III. ClinicalTrials.gov: NCT03075735. Prospective Multicentre Cohort Study PROREPAIR-B (mCRPC) [online]. Stand: 28.07.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(300)	17550 (PARABO)	ClinicalTrials.gov: NCT02398526	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT02398526. Pain Evaluation in Radium-223 Treated Castration Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases (PARABO) [online]. Stand: 31.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398526 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(301)	XL184-021	ClinicalTrials.gov: NCT03170960	Exelixis. ClinicalTrials.gov: NCT03170960. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors [online]. Stand: 03.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(302)	IRST185.02	ClinicalTrials.gov: NCT02920229	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori. ClinicalTrials.gov: NCT02920229. 68Ga-PSMA HBED-PET/CT in the Evaluation of the Biochemical Relapse in Patients With a History of Prostate Cancer Radically Treated (GaPSMA) [online]. Stand: 08.01.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920229 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(303)	009684QM	EU Clinical Trials Register: 2014-002001-37	Queen Mary UniversityLondon. EU Clinical Trials Register: 2014-002001-37. Phase II window of opportunity study of short term preoperative treatment with enzalutamide (alone or in combination with exemestane) in patients with primary breast cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002001-37 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(304)		ICTRP: EUCTR2014-002001-37-GB	Queen Mary University London. ICTRP: EUCTR2014-002001-37-GB. Phase II window of opportunity study of short term preoperative treatment with enzalutamide (alone or in combination with exemestane) in patients with primary breast cancer. - ARB v1.0 [online]. Stand: 17.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002001-37-GB [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(305)		PharmNet.Bund: EUCTR2014-002001-37	Queen Mary University London. PharmNet.Bund: EUCTR2014-002001-37. Phase II window of opportunity study of short term preoperative treatment with enzalutamide (alone or in combination with exemestane) in patients with primary breast cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(306)	FuTuRe	EU Clinical Trials Register: 2012-005431-86	University Medical Center Groningen. EU Clinical Trials Register: 2012-005431-86. Evaluation of 18F-FDHT PET/CT as an early treatment response marker in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer to be treated with enzalutamide [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005431-86 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(307)		ICTRP: NTR4086	University Medical Center Groningen (UMCG). ICTRP: NTR4086. Evaluation of 18F-FDHT PET/CT as a predictor of response in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer to be treated with enzalutamide. - FuTuRe [online]. Stand: 30.04.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4086 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(308)		ICTRP: EUCTR2012-005431-86-NL	University Medical Center Groningen. ICTRP: EUCTR2012-005431-86-NL. Evaluation of 18F-FDHT PET/CT as an early treatment response marker in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer to be treated with enzalutamide. - 18F-FDHT PET/CT as an early Treatment Response marker [online]. Stand: 10.03.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005431-86-NL [Zugriff: 04.10.2018]. 2014.
(309)	GETHI-2016-01	EU Clinical Trials Register: 2015-004469-10	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI). EU Clinical Trials Register: 2015-004469-10. Open label phase II clinical trial of enzalutamide in metastatic or advanced non-resectable granulosa cell ovarian tumors. GreKo III study [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004469-10 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(310)		ICTRP: EUCTR2015-004469-10-ES	Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI). ICTRP: EUCTR2015-004469-10-ES. Open label phase II clinical trial of enzalutamide in metastatic or advanced non-resectable granulosa cell ovarian tumors. GreKo III study. - GREKO III [online]. Stand: 05.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004469-10-ES [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(311)	UMCN-AKF-14.17 (ILUMINATE)	EU Clinical Trials Register: 2015-000860-32	Radboud University Medical Center. EU Clinical Trials Register: 2015-000860-32. Personalizing enzalutamide (Xtandi®) therapy by understanding the relation between the decrease in the expression profile of a panel of preselected microRNAs, tumor related mRNAs and treatment response in patients with mCRPC (ILUMINATE) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000860-32 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(312)		ICTRP: EUCTR2015-000860-32-NL	Radboud University Medical Center. ICTRP: EUCTR2015-000860-32-NL. Personalizing enzalutamide (Xtandi®) therapy by understanding the relation between the decrease in the expression profile of a panel of preselected microRNAs, tumor related mRNAs and treatment response in patients with mCRPC (ILUMINATE) - ILUMINATE [online]. Stand: 13.02.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000860-32-NL [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(313)	ICT	EU Clinical Trials Register: 2014-005341-44	Medical University of Graz. EU Clinical Trials Register: 2014-005341-44. Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(314)	SP015	EU Clinical Trials Register: 2015-004314-15	Sotio a.s. EU Clinical Trials Register: 2015-004314-15. A phase I/II, single-arm clinical trial to evaluate the safety and immune activation of the combination of DCVAC/PCa, an active cellular immunotherapy, and ONCOS-102, an immune-priming adenovirus, in men with advanced metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004314-15 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(315)	EUCTR2016-000869-23 (BARCODE 2)	EU Clinical Trials Register: 2016-000869-23	The Institute of Cancer Research. EU Clinical Trials Register: 2016-000869-23. Targeting cancer care with the use of genetic profiling [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000869-23 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(316)	3124001	EU Clinical Trials Register: 2017-002534-23	Orion Corporation Orion Pharma. EU Clinical Trials Register: 2017-002534-23. Safety and Pharmacokinetics of Odm-208 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002534-23 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(317)	SMR-3165	EU Clinical Trials Register: 2017-003549-72	Oncology Venture Aps. EU Clinical Trials Register: 2017-003549-72. Phase II study of Irofulven in AR-targeted and Docetaxel-Pretreated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients, who have a Drug Response Predictor (DRP™) indicating a high likelihood of response to Irofulven [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003549-72 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(318)	CFG920X2101	EU Clinical Trials Register: 2012-001961-33	Novartis Farmacéutica S. A. EU Clinical Trials Register: 2012-001961-33. A phase I/II, multicenter, open-label dose finding study of oral CFG920 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001961-33 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(319)	M17DOC	EU Clinical Trials Register: 2016-005056-13	Modra Pharmaceuticals B. V. EU Clinical Trials Register: 2016-005056-13. M17DOC: Multicenter safety, feasibility and pharmacokinetic phase I trial of ModraDoc006/r in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005056-13 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(320)	64091742PCR2002	EU Clinical Trials Register: 2017-003552-23	Janssen-Cilag International NV. EU Clinical Trials Register: 2017-003552-23. A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(321)	64091742PCR2001	EU Clinical Trials Register: 2016-002057-38	Janssen-Cilag International N. V. EU Clinical Trials Register: 2016-002057-38. A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(322)		PharmNet.Bund: EUCTR2016-002057-38	Janssen-Cilag International N. V. PharmNet.Bund: EUCTR2016-002057-38. A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(323)	CO-338-052 (TRITON2)	EU Clinical Trials Register: 2016-003162-13	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-003162-13. TRITON2: A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Rucaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003162-13 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(324)	INCB57643-101	EU Clinical Trials Register: 2017-002641-29	Incyte Corporation. EU Clinical Trials Register: 2017-002641-29. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002641-29 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(325)	A206T-G01-001	EU Clinical Trials Register: 2017-004034-29	Advanced Accelerator Applications International SA. EU Clinical Trials Register: 2017-004034-29. A Phase 1/2 open-label, multi-center, dose-escalation study of safety, tolerability, pharmacokinetics, dosimetry, and response to repeat dosing of 177Lu-PSMA-R2 radio-ligand therapy in patients with prostate specific membrane antigen (PSMA) positive (68Ga-PSMA-R2) progressive metastatic castration-resistant prostate cancer, following previous systemic treatment [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004034-29 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(326)	BET115521	EU Clinical Trials Register: 2014-004982-25	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. EU Clinical Trials Register: 2014-004982-25. A phase I/II open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of GSK525762 in subjects with NUT midline carcinoma (NMC) and other cancers [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004982-25 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(327)	JPRN-UMIN000030652	ICTRP: JPRN-UMIN000030652	Department of Urology, Gunma University Graduate School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000030652. Clinical study on oncological outocomes of enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: multi-institutional, retrospective observational study [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030652 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(328)	32858	ICTRP: ISRCTN13103155	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. ICTRP: ISRCTN13103155. A phase Ib/IIa clinical trial to combine the CSF1 receptor inhibitor pexidartinib with the androgen receptor antagonist enzalutamide in metastatic castration resistant prostate cancer [online]. Stand: 02.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN13103155 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(329)	JPRN-UMIN000026520	ICTRP: JPRN-UMIN000026520	Urology department of Tsukuba University Hospital. ICTRP: JPRN-UMIN000026520. The efficacy and safety of enzalutamide in patients with non-muscle invasive bladder cancer [online]. Stand: 04.04.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026520 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(330)	JPRN-UMIN000023627	ICTRP: JPRN-UMIN000023627	Kumamoto University. ICTRP: JPRN-UMIN000023627. The efficacy and safety of enzalutamide for castrate-resistant prostate cancer patient showing disease progression after or during chemotherapy including docetaxel. [online]. Stand: 12.09.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000023627 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(331)	JPRN-UMIN000019267	ICTRP: JPRN-UMIN000019267	Keio University School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000019267. The analysis of CTC in CRPC patients [online]. Stand: 18.07.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019267 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(332)	JPRN-UMIN000019325	ICTRP: JPRN-UMIN000019325	Department of Urology Uonuma Institute of Community Medicine Niigata University Medical and Dental Hospital. ICTRP: JPRN-UMIN000019325. Enzalutamide treatment sensitivity recovery effect of docetaxel treatment after relapse of enzalutamide treatment for castration-resistant prostate cancer patients [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019325 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(333)	JPRN-UMIN000019493	ICTRP: JPRN-UMIN000019493	Aichi cancer center hospital. ICTRP: JPRN-UMIN000019493. The impact of serum testosterone level as prognosis factor for CRPC with enzalutamide or Abraterone [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019493 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(334)	JPRN-UMIN000019277	ICTRP: JPRN-UMIN000019277	Kyoto University. ICTRP: JPRN-UMIN000019277. Evaluation of the mechanisms for castration-resistance using CRPC tissues to predict the efficacy of Enzalutamide [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019277 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E1			
(335)	NL51749.078.14 (Cabenza-study)	ICTRP: NTR5164	Erasmus MC Cancer Institute, department of Medical Oncology. ICTRP: NTR5164. Pharmacokinetic study of enzalutamide and cabazitaxel combination therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC) patients - Cabenza-study [online]. Stand: 16.04.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5164 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(336)	JPRN-UMIN000015996	ICTRP: JPRN-UMIN000015996	Keio University School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000015996. Investigation of clinical efficacy of Enzalutamide and its predictive factors in CRPC patients [online]. Stand: 21.07.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015996 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016
(337)	JPRN-UMIN000014702	ICTRP: JPRN-UMIN000014702	CRPC-TRG: castration resistant prostate cancer treatment research group. ICTRP: JPRN-UMIN000014702. Clinical study of enzalutamide on castration resistant prostate cancer [online]. Stand: 16.08.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014702 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(338)	JPRN-UMIN000027619	ICTRP: JPRN-UMIN000027619	Hirosaki University School of Medicine. ICTRP: JPRN-UMIN000027619. Relationship between QoL and systemic chemotherapy in urological cancers [online]. Stand: 19.06.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027619 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(339)	15559	ClinicalTrials.gov: NCT02911467	University of California, San Francisco. ClinicalTrials.gov: NCT02911467. Magnetic Resonance (MR) Imaging With Hyperpolarized Pyruvate (HP) (13C) in Castration-Resistant Prostate Cancer (MR) [online]. Stand: 12.06.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911467 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(340)	eFT508-0009	ClinicalTrials.gov: CT03690141	Effector Therapeutics. ClinicalTrials.gov: NCT03690141. A Study Examining the Effect of eFT508 in Patients With Advanced Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 01.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690141 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(341)	C3881001	ClinicalTrials.gov: NCT03685591	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03685591. PF-06952229 Treatment in Adult Patients With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 26.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685591 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(342)	JPRN-UMIN000022102	ICTRP: JPRN-UMIN000022102	Department of Urology Wakayama Medical University. ICTRP: JPRN-UMIN000022102. Randomized control trial of Abiraterone and Enzalutamide for castration resistant prostate cancer patients. [online]. Stand: 22.05.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022102 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(343)	C3441021 (TALAPRO-2)	ClinicalTrials.gov: NCT03395197	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT03395197. Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC With Deoxyribonucleic Acid (DNA) Damage Repair Deficiencies (DDR) (TALAPRO-2) [online]. Stand: 24.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395197 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(344)		ICTRP: NCT03395197	Pfizer. ICTRP: NCT03395197. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Background Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Dna Damage Repair Deficiencies [online]. Stand: 17.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395197 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(345)	4P-16-2	ClinicalTrials.gov: NCT03344211	University of Southern California. ClinicalTrials.gov: NCT03344211. Enzalutamide With or Without Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 24.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(346)		ICTRP: NCT03344211	University of Southern California. ICTRP: NCT03344211. Immune Activation and Cellular Response From Enzalutamide Alone or With Radium223 in Men With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03344211 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(347)	1205-201	ClinicalTrials.gov NCT03480646	Constellation Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: NCT03480646. ProSTAR: A Study Evaluating CPI-1205 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 03.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480646 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(348)		ICTRP: NCT03480646	Constellation Pharmaceuticals. ICTRP: NCT03480646. A Phase 1b/2 Study of CPI-1205, a Small Molecule Inhibitor of EZH2, Combined With Enzalutamide or Abiraterone/Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03480646 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(349)	ASCB-ONCO-2336-2017 (BonEnza)	ClinicalTrials.gov: NCT03336983	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia. ClinicalTrials.gov: NCT03336983. Luteinizing Hormone-releasing Hormone Analogue and Enzalutamide +/- Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients (BonEnza) [online]. Stand: 11.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336983 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(350)		ICTRP: NCT03336983	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia. ICTRP: NCT03336983. Bone Response After Luteinizing Hormone-releasing Hormone Analogue and Enzalutamide +/- Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients With Hormone Sensitive Metastatic Bone Disease: a Prospective, Phase II, Randomized, Multicenter Study [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03336983 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(351)	2017/2555 (ODENZA)	ClinicalTrials.gov: NCT03314324	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris,. ClinicalTrials.gov: NCT03314324. A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer (ODENZA) [online]. Stand: 19.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314324 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(352)		EU Clinical Trials Register: 2017-001606-14	Gustave Roussy. EU Clinical Trials Register: 2017-001606-14. A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001606-14 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(353)		ICTRP: NCT03314324	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris. ICTRP: NCT03314324. A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 26.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03314324 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(354)	m16OST (OSTRICh trial)	ClinicalTrials.gov: NCT03295565	The Netherlands Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT03295565. Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk mCRPC Previously Treated With Docetaxel (OSTRICh) [online]. Stand: 28.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295565 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(355)		EU Clinical Trials Register: 2016-004963-38	Netherlands Cancer Institute. EU Clinical Trials Register: 2016-004963-38. A randomized, open label, Phase IIB trial of Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel (OSTRICh trial) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004963-38 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(356)		ICTRP: NCT03295565	The Netherlands Cancer Institute. ICTRP: NCT03295565. A Randomized, Open Label, Phase IIB Trial of Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295565 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(357)		ICTRP: EUCTR2016-004963-38-NL	Netherlands Cancer Institute. ICTRP: EUCTR2016-004963-38-NL. A randomized, open label, Phase IIB trial of Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel (OSTRICh trial) - OSTRICh trial [online]. Stand: 29.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004963-38-NL [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(358)	CO39385 (IMbassador250)	ClinicalTrials.gov: NCT03016312	Hoffmann-La Roche. ClinicalTrials.gov: NCT03016312. A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostrate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen (IMbassador250) [online]. Stand: 19.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(359)		EU Clinical Trials Register: 2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd. EU Clinical Trials Register: 2016-003092-22. A Phase Iii, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti−Pd-L1 Antibody) in Combination with Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003092-22 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(360)	CO39385 (IMbassador250) (Fortsetzung)	ICTRP: DRKS00012388	Hoffmann-La Roche. ICTRP: DRKS00012388. A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen - IMbassador250 [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012388 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(361)		ICTRP: NCT03016312	Hoffmann-La Roche. ICTRP: NCT03016312. A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016312 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(362)		ICTRP: JPRN-JapicCTI-173574	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. ICTRP: JPRN-JapicCTI-173574. A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen [online]. Stand: 29.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173574 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(363)		PharmNet.Bund: EUCTR2016-003092-22	F. Hoffman-La Roche Ltd. PharmNet.Bund: EUCTR2016-003092-22. A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE VERSUS ENZALUTAMIDE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER FAILURE OF AN ANDROGEN SYNTHESIS INHIBITOR AND FAILURE OF, INELIGIBILITY FOR, OR REFUSAL OF A TAXANE REGIMEN [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(364)	D081DC00007 (PROfound)	ClinicalTrials.gov: NCT02987543	AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT02987543. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study) [online]. Stand: 27.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(365)		EU Clinical Trials Register: 2016-000300-28	AstraZeneca. EU Clinical Trials Register: 2016-000300-28. A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000300-28 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(366)		ICTRP: EUCTR2016-000300-28-DK	AstraZeneca. ICTRP: EUCTR2016-000300-28-DK. A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations - PROfound [online]. Stand: 24.07.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-DK [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(367)		ICTRP: NCT02987543	AstraZeneca. ICTRP: NCT02987543. A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations (PROfound) [online]. Stand: 02.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987543 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(368)	16-1042.cc	ClinicalTrials.gov: NCT02955394	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02955394. Preoperative Fulvestrant With or Without Enzalutamide in ER+/Her2- Breast Cancer [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955394 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(369)		ICTRP: NCT02955394	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02955394. Randomized Phase II Trial of Preoperative Fulvestrant With or Without Enzalutamide in ER+/Her2- Breast Cancer [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955394 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(370)	MDV3100-20 (ENDEAR)	ClinicalTrials.gov: NCT02929576	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02929576. Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Combination With Paclitaxel Chemotherapy or as Monotherapy Versus Placebo With Paclitaxel in Patients With Advanced, Diagnostic-Positive, Triple-Negative Breast Cancer (ENDEAR) [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02929576 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(371)		ICTRP: NCT02929576	Pfizer. ICTRP: NCT02929576. A Phase 3, Randomized, International Study Comparing the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Combination With Paclitaxel Chemotherapy or as Monotherapy Versus Placebo With Paclitaxel in Patients With Advanced, Diagnostic-Positive, Triple-Negative Breast Cancer [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02929576 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(372)	CO-338-063 (TRITON3)	ClinicalTrials.gov: NCT02975934	Clovis Oncology, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02975934. A Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Gene Deficiency (TRITON3) [online]. Stand: 28.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(373)		EU Clinical Trials Register: 2016-003163-20	Clovis Oncology, Inc. EU Clinical Trials Register: 2016-003163-20. TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Rucaparib versus Physician’s Choice of Therapy for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003163-20 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(374)		ICTRP: EUCTR2016-003163-20-GB	Clovis Oncology, Inc. ICTRP: EUCTR2016-003163-20-GB. TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Rucaparib versus Physician’s Choice of Therapy for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency - TRITON3 [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003163-20-GB [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(375)		ICTRP: NCT02975934	Clovis Oncology, Inc. ICTRP: NCT02975934. TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open Label Phase 3 Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Associated With Homologous Recombination Deficiency [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02975934 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(376)	9785-MA-1010 (ENACT)	ClinicalTrials.gov: NCT02799745	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02799745. A Randomized Study of Enzalutamide in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance (ENACT) [online]. Stand: 27.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799745 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(377)		ICTRP: NCT02799745	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02799745. A Randomized Study of Enzalutamide in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance (ENACT) [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799745 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(378)	9785-CL-0335 (ARCHES)	ClinicalTrials.gov: NCT02677896	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02677896. A Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (ARCHES) [online]. Stand: 28.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677896 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(379)		EU Clinical Trials Register: 2015-003869-28	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). EU Clinical Trials Register: 2015-003869-28. ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003869-28 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(380)		ICTRP: DRKS00010483	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: DRKS00010483. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010483 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(381)		PharmNet.Bund: EUCTR2015-003869-28	Astellas Pharma Global Development, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2015-003869-28. ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(382)	c13-126	ClinicalTrials.gov: NCT02685267	Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. ClinicalTrials.gov: NCT02685267. Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (Doce/Enza) [online]. Stand: 16.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685267 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(383)		ICTRP: NCT02685267	Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. ICTRP: NCT02685267. A Phase II Randomized Prospective Trial of Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients Progressing on Enzalutamide [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685267 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(384)	ARB	ClinicalTrials.gov: NCT02676986	Queen Mary University of London. ClinicalTrials.gov: NCT02676986. Short-term Preoperative Treatment With Enzalutamide, Alone or in Combination With Exemestane in Primary Breast Cancer (ARB) [online]. Stand: 30.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676986 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(385)		ICTRP: NCT02676986	Queen Mary University of London. ICTRP: NCT02676986. Phase II Window of Opportunity Study of Short-term Preoperative Treatment With Enzalutamide (Alone or in Combination With Exemestane) in Patients With Primary Breast Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02676986 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(386)	Rosser 2015-1	ClinicalTrials.gov: NCT02758132	University of Hawaii. ClinicalTrials.gov: NCT02758132. Denosumab Plus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone Compared to Denosumab Plus Enzalutamide Alone for Men With Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases [online]. Stand: 01.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758132 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(387)		ICTRP: NCT02758132	University of Hawaii. ICTRP: NCT02758132. Denosumab Plus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone Compared to Denosumab Plus Enzalutamide Alone for Men With Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Clinical Testing and Feasibility of a Serum-based Metabolomics Profile [online]. Stand: 12.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758132 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(388)	SAKK 08/14 – IMPROVE (IMPROVE TRIAL)	ClinicalTrials.gov: NCT02640534	Swiss Group for Clinical Cancer Research. ClinicalTrials.gov: NCT02640534. Investigation of Metformin in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer in Combination With Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone [online]. Stand: 06.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640534 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(389)		ICTRP: NCT02640534	Swiss Group for Clinical Cancer Research. ICTRP: NCT02640534. Investigation of Metformin in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer in Combination With Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone (IMPROVE TRIAL): A Randomized, Open Label, Phase II Trial [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640534 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(390)	204697	ClinicalTrials.gov: NCT03150056	GlaxoSmithKline. ClinicalTrials.gov: NCT03150056. Dose Escalation and Dose Expansion Study of GSK525762 in Combination With Androgen Deprivation Therapy and Other Agents in Subjects With Castrate-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 24.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150056 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(391)		ICTRP: NCT03150056	GlaxoSmithKline. ICTRP: NCT03150056. A Phase IB Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK525762 in Combination With Androgen Deprivation Therapy and Other Agents in Subjects With Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 03.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150056 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(392)	15G.322	ClinicalTrials.gov: NCT02555189	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. ClinicalTrials.gov: NCT02555189. Enzalutamide With and Without Ribociclib for Metastatic, Castrate-Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer That Retains RB Expression [online]. Stand: 30.11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555189 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(393)		ICTRP: NCT02555189	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. ICTRP: NCT02555189. Randomized Phase IB/II Study of Enzalutamide With and Without Ribociclib in Patients With Metastatic Castrate Resistant, Chemotherapy Naïve Prostate Cancer That Retains RB Expression [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555189 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(394)	9785-CL-3021	ClinicalTrials.gov: NCT02528643	Astellas Pharma Global Development, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02528643. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma [online]. Stand: 02.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528643 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(395)		EU Clinical Trials Register: 2014-004283-37	Astellas Pharma Global Development, Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-004283-37. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004283-37 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(396)		ICTRP: NCT02528643	Astellas Pharma Global Development, Inc. ICTRP: NCT02528643. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02528643 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(397)	ICR-CTSU/2012/10037 (RE-AKT)	ClinicalTrials.gov: NCT02525068	Institute of Cancer Research, United Kingdom. ClinicalTrials.gov: NCT02525068. A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC (RE-AKT) [online]. Stand: 08.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525068 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(398)		EU Clinical Trials Register: 2013-004091-34	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. EU Clinical Trials Register: 2013-004091-34. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(399)		ICTRP: NCT02525068	Institute of Cancer Research, United Kingdom. ICTRP: NCT02525068. A Randomised Phase II Study of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With AZD5363 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RE-AKT) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02525068 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(400)	ICR-CTSU/2012/10037 (RE-AKT) (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2013-004091-34-GB	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. ICTRP: EUCTR2013-004091-34-GB. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer - RE-AKT [online]. Stand: 07.04.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004091-34-GB [Zugriff: 04.10.2018]. 2014.
(401)	LPS14201 (CARD)	ClinicalTrials.gov: NCT02485691	Sanofi. ClinicalTrials.gov: NCT02485691. Cabazitaxel Versus the Switch to Alternative AR-targeted Agent (Enzalutamide or Abiraterone) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Previously Treated With Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) [online]. Stand: 01.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(402)		EU Clinical Trials Register: 2014-004676-29	Sanofi-aventis Groupe. EU Clinical Trials Register: 2014-004676-29. A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel Versus an Androgen Receptor (AR)-targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated with Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004676-29 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(403)		ICTRP: EUCTR2014-004676-29-ES	Sanofi-aventis Groupe. ICTRP: EUCTR2014-004676-29-ES. A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel Versus an Androgen Receptor (AR)- targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated with Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) - CARD [online]. Stand: 17.08.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004676-29-ES [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(404)	VICC BRE 1374	ClinicalTrials.gov: NCT02457910	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02457910. Taselisib and Enzalutamide in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Triple-Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 01.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457910 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(405)		ICTRP: NCT02457910	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. ICTRP: NCT02457910. A Phase Ib/II Trial of Taselisib (GDC-0032), a PI3K Inhibitor, in Combination With Enzalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive Triple Negative Metastatic Breast Cancer [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457910 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(406)	J1557	ClinicalTrials.gov: NCT02452008	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02452008. Study of TGF-β Receptor Inhibitor Galunisertib (LY2157299) and Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 16.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452008 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(407)		ICTRP: NCT02452008	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ICTRP: NCT02452008. Study of TGF-ß Receptor Inhibitor Galunisertib (LY2157299) and Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452008 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(408)	TN-CHEIRON (CHEIRON)	ClinicalTrials.gov: NCT02453009	Santa Chiara Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02453009. Addition of Enzalutamide to First Line Docetaxel for Castration Resistant Prostate Cancer (CHEIRON) [online]. Stand: 25.05.2015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453009 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(409)		EU Clinical Trials Register: 2014-000175-43	Azienda Provinciale Per I Servizi Sanitari Della Provincia Autonoma Di Trento. EU Clinical Trials Register: 2014-000175-43. CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer A multicentric Randomized phase II study. Ch.E.I.R.O.N. Trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000175-43 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(410)		ICTRP: EUCTR2014-000175-43-IT	AZIENDA PROVINCIALE PER I SERVIZI SANITARI DELLA PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO. ICTRP: EUCTR2014-000175-43-IT. CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer A multicentric Randomized phase II study. Ch.E.I.R.O.N. Trial - Ch.E.I.R.O.N. Trial [online]. Stand: 09.03.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000175-43-IT [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(411)		ICTRP: NCT02453009	Santa Chiara Hospital. ICTRP: NCT02453009. CHemotherapy Plus Enzalutamide In First Line Therapy for Castration Resistant prOstate caNcer [online]. Stand: 01.06.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02453009 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(412)	ANZUP 1304 (ENZAMET)	ClinicalTrials.gov: NCT02446405	University of Sydney. ClinicalTrials.gov: NCT02446405. Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer (ENZAMET) [online]. Stand: 03.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446405 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(413)		EU Clinical Trials Register: 2014-003190-42	Cancer Trials Ireland. EU Clinical Trials Register: 2014-003190-42. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003190-42 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(414)		ICTRP: ACTRN12614000110684	NHMRC Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney. ICTRP: ACTRN12614000110684. A randomised study of male participants with metastatic prostate cancer in treatment with a luteinising hormone releasing hormone analogue (LHRHA) or surgical castration combined with the commencement of either 160mg daily Enzalutamide or conventional Non-steroidal anti-androgen (NSAA) to determine the effects of overall survival (an ANZUP Study) [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000110684 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(415)	ARMOR3-SV	ClinicalTrials.gov: NCT02438007	Novus Therapeutics, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02438007. A Study of Galeterone Compared to Enzalutamide In Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA (AR-V7) Metastatic CRPC (ARMOR3-SV) [online]. Stand: 28.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438007 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(416)		ICTRP: NCT02438007	Novus Therapeutics, Inc. ICTRP: NCT02438007. ARMOR3-SV: A Phase 3, Randomized, Open Label, Multi-Center, Controlled Study of Galeterone Compared to Enzalutamide in Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA (AR-V7) Metastatic (M1) Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02438007 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(417)	ANZUP1303 (ENZARAD)	ClinicalTrials.gov: NCT02446444	University of Sydney. ClinicalTrials.gov: NCT02446444. Enzalutamide in Androgen Deprivation Therapy With Radiation Therapy for High Risk, Clinically Localised, Prostate Cancer (ENZARAD) [online]. Stand: 06.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446444 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(418)		EU Clinical Trials Register: 2014-003191-23	Irish Clinical Oncology Research Group Clg, trading as Cancer Trials Ireland. EU Clinical Trials Register: 2014-003191-23. Randomised phase 3 trial of enzalutamide in androgen deprivation therapy with radiation therapy for high risk, clinically localised, prostate cancer: ENZARAD [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003191-23 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(419)		ICTRP: NCT02446444	University of Sydney. ICTRP: NCT02446444. Randomised Phase 3 Trial of Enzalutamide in Androgen Deprivation Therapy With Radiation Therapy for High Risk, Clinically Localised, Prostate Cancer: ENZARAD [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446444 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(420)		ICTRP: ACTRN12614000126617	NHMRC Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney. ICTRP: ACTRN12614000126617. A randomised study of male participants with localised prostate cancer at high risk for recurrence deemed suitable for external beam radiation therapy with a luteinising releasing hormone releasing hormone analogue (LHRHA) treatment combined with the commencement of either 160mg daily Enzalutamide or conventional Non-steroidal anti-androgen (NSAA) to determine the effects of overall survival [online]. Stand: 09.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000126617 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(421)	15798	ClinicalTrials.gov: NCT02407054	Eli Lilly and Company. ClinicalTrials.gov: NCT02407054. A Study of Enzalutamide and LY3023414 in Men With Prostate Cancer [online]. Stand: 02.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407054 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(422)		ICTRP: NCT02407054	Eli Lilly and Company. ICTRP: NCT02407054. A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Phase II Study of Enzalutamide With or Without the PI3 Kinase/mTOR Inhibitor LY3023414 in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407054 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(423)	LPS14022 (PRIMCAB)	ClinicalTrials.gov: NCT02379390	Sanofi. ClinicalTrials.gov: NCT02379390. Cabazitaxel Versus the Switch to Alternative AR Targeted Therapy Enzalutamide or Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Primary Resistant Patients to Abiraterone or Enzalutamide (PRIMCAB) [online]. Stand: 23.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379390 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(424)		ICTRP: NCT02379390	Sanofi. ICTRP: NCT02379390. Phase II, Randomized, Open-label, Multicenter Study in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Who Have PRIMary Resistance to Abiraterone Acetate or Enzalutamide Treatment Comparing the Anti-tumor Effect of CABazitaxel to Alternative Androgen Receptors (AR) Targeted Therapy [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379390 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(425)	MDV3100-13 (EMBARK)	ClinicalTrials.gov: NCT02319837	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02319837. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Plus Leuprolide in Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer (EMBARK) [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319837 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(426)		EU Clinical Trials Register: 2014-001634-28	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-001634-28. A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001634-28 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(427)		ICTRP: NCT02319837	Pfizer. ICTRP: NCT02319837. A Phase 3, Randomized, Efficacy And Safety Study Of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, And Placebo Plus Leuprolide In Men With High-risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02319837 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(428)		PharmNet.Bund: EUCTR2014-001634-28	Medivation, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2014-001634-28. A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in MenWith High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(429)	9785-CL-0232	ClinicalTrials.gov: NCT02294461	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02294461. An Asian Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Enzalutamide in Progressive Metastatic Prostate Cancer Participants [online]. Stand: 14.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294461 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(430)		ICTRP: NCT02294461	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT02294461. Asian Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Subjects With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 25.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02294461 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(431)	9785-MA-1001 (PRESIDE)	ClinicalTrials.gov: NCT02288247	Astellas Pharma Europe Ltd. ClinicalTrials.gov: NCT02288247. A Study to Assess the Benefit of Treatment Beyond Progression With Enzalutamide in Men Who Are Starting Treatment With Docetaxel After Worsening of Their Prostate Cancer When Taking Enzalutamide Alone (PRESIDE) [online]. Stand: 31.05.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288247 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(432)		EU Clinical Trials Register: 2013-004711-50	Astellas Pharma Europe Ltd. EU Clinical Trials Register: 2013-004711-50. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Docetaxel plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004711-50 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(433)		ICTRP: DRKS00008812	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: DRKS00008812. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel Plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone - PRESIDE [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008812 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(434)	9785-MA-1001 (PRESIDE) (Fortsetzung)	ICTRP: EUCTR2013-004711-50-CZ	Astellas Pharma Europe Ltd. ICTRP: EUCTR2013-004711-50-CZ. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Docetaxel plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone - PRESIDE [online]. Stand: 16.08.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004711-50-CZ [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(435)		PharmNet.Bund: EUCTR2013-004711-50	Astellas Pharma Europe Ltd. PharmNet.Bund: EUCTR2013-004711-50. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide inChemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Docetaxel plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(436)	J14146 (Transformer)	ClinicalTrials.gov: NCT02286921	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02286921. Testosterone Revival Abolishes Negative Symptoms, Fosters Objective Response and Modulates Enzalutamide Resistance (Transformer) [online]. Stand: 11.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286921 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(437)		ICTRP: DRKS00012697	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. ICTRP: DRKS00012697. A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy vs. Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer - Transformer [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012697 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(438)		ICTRP: NCT02286921	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ICTRP: NCT02286921. A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy vs. Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 17.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286921 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(439)	14-0909.cc	ClinicalTrials.gov: NCT02278185	University of Colorado, Denver. ClinicalTrials.gov: NCT02278185. Enzalutamide Versus Standard Androgen Deprivation Therapy for the Treatment Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 31.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278185 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(440)		ICTRP: NCT02278185	University of Colorado, Denver. ICTRP: NCT02278185. An Open Label, Randomized, Phase II Trial of Metabolic Complications in Patients Treated With Enzalutamide vs Standard ADT for the Treatment of Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278185 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(441)	14-283	ClinicalTrials.gov: NCT02268175	Dana-Farber Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02268175. Enzalutamide/Leuprolide +/- Abiraterone/Pred in Prostate [online]. Stand: 17.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268175 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(442)		ICTRP: NCT02268175	Dana-Farber Cancer Institute. ICTRP: NCT02268175. A Phase II Randomized Study of Enzalutamide+Leuprolide Versus Enzalutamide+Leuprolide+Abiraterone Acetate+Prednisone as Neoadjuvant Therapy for HIgh-Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268175 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(443)	OZM-054	ClinicalTrials.gov: NCT02254785	British Columbia Cancer Agency. ClinicalTrials.gov: NCT02254785. Cabazitaxel vs Abiraterone or Enzalutamide in Patients With Poor Prognosis Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254785 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(444)		ICTRP: NCT02254785	British Columbia Cancer Agency. ICTRP: NCT02254785. A Phase II, Randomized, Multi-center Study of Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Poor Prognosis-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254785 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(445)	Pro00053924 (EXTEND)	ClinicalTrials.gov: NCT02256111	Duke University. ClinicalTrials.gov: NCT02256111. EXTEND Exercise Trial [online]. Stand: 27.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256111 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(446)		ICTRP: NCT02256111	Duke University. ICTRP: NCT02256111. EXTEND: Safety and Efficacy of EXercise Training in Men Receiving ENzalutamide in Combination With Conventional Androgen Deprivation Therapy for Hormone Naïve Prostate Cancer [online]. Stand: 09.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256111 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(447)	J1454	ClinicalTrials.gov: NCT02203695	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. ClinicalTrials.gov: NCT02203695. Randomized Salvage Radiation Therapy Plus Enzalutamide Post Prostatectomy [online]. Stand: 02.09.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203695 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(448)		ICTRP: NCT02203695	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. ICTRP: NCT02203695. Phase II Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study of Salvage Radiation Therapy (SRT) Plus Placebo Versus SRT Plus Enzalutamide in Men With High-Risk PSA-Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy [online]. Stand: 12.09.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203695 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(449)	HCI68770	ClinicalTrials.gov: NCT02199197	University of Utah. ClinicalTrials.gov: NCT02199197. Radium Ra 223 With Enzalutamide Compared to Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 09.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(450)		ICTRP: NCT02199197	University of Utah. ICTRP: NCT02199197. A Phase 2 Randomized Study Comparing Radium Ra 223 Dichloride Plus Enzalutamide With Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199197 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(451)	1280.8	ClinicalTrials.gov: NCT02204072	Boehringer Ingelheim. ClinicalTrials.gov: NCT02204072. BI836845 Plus Enzalutamide in Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 29.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204072 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(452)		EU Clinical Trials Register: 2013-004011-41	Boehringer Ingelheim bv. EU Clinical Trials Register: 2013-004011-41. A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, versus Enzalutamide alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004011-41 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(453)		ICTRP: NCT02204072	Boehringer Ingelheim. ICTRP: NCT02204072. A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, Versus Enzalutamide Alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204072 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(454)	EORTC-1333-GUCG (PEACE III)	ClinicalTrials.gov: NCT02194842	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. ClinicalTrials.gov: NCT02194842. Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III [online]. Stand: 25.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(455)		EU Clinical Trials Register: 2014-001787-36	European Organisation for Research Treatment of Cancer (EORTC). EU Clinical Trials Register: 2014-001787-36. A Randomized multicenter phase III trial comparing enzalutamide vs. a combination of Ra223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic castration resistant prostate cancer patients metastatic to bone [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001787-36 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(456)		ICTRP: NCT02194842	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. ICTRP: NCT02194842. A Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Enzalutamide vs. a Combination of Ra223 and Enzalutamide in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Metastatic to Bone. [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194842 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(457)	9785-CL-0405	ClinicalTrials.gov: NCT02138799	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT02138799. A Study to Evaluate How a Drug That Alters Liver Enzymes (Rifampin) Affects the Metabolism of Enzalutamide in Men [online]. Stand: 15.10.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138799 [Zugriff: 04.10.2018]. 2014.
(458)		ICTRP: NCT02138799	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT02138799. A Phase I, Randomized, Open-label, 2-arm Parallel-design Study to Determine the Effect of Multiple-dose Rifampin on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single-dose Enzalutamide in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138799 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(459)	GUTG-001	ClinicalTrials.gov: NCT02125357	British Columbia Cancer Agency. ClinicalTrials.gov: NCT02125357. Sequencing Abiraterone and Enzalutamide in mCRPC [online]. Stand: 16.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125357 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(460)		ICTRP: NCT02125357	British Columbia Cancer Agency. ICTRP: NCT02125357. A Randomized Phase II Study of Sequencing Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125357 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(461)	2013-083	ClinicalTrials.gov: NCT02058706	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. ClinicalTrials.gov: NCT02058706. LHRH Analogue Therapy With Enzalutamide or Bicalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 13.02.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058706 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(462)		ICTRP: NCT02058706	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. ICTRP: NCT02058706. Randomized Phase II Screening Trial of Enzalutamide/MDV-3100 and LHRH Analogue vs Combined Androgen Deprivation (LHRH Analogue + Bicalutamide) in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 19.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058706 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(463)	IRB13-0979	ClinicalTrials.gov: NCT02012296	University of Chicago. ClinicalTrials.gov: NCT02012296. Enzalutamide and Mifepristone in Treating Patients With Metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 06.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012296 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(464)		ICTRP: NCT02012296	University of Chicago. ICTRP: NCT02012296. A Phase I/II Trial of Enzalutamide Plus the Glucocorticoid Receptor Antagonist Mifepristone for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012296 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(465)	MDV3100-12	ClinicalTrials.gov: NCT02007512	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT02007512. Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Combination With Exemestane in Patients With Advanced Breast Cancer [online]. Stand: 05.06.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02007512 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(466)		EU Clinical Trials Register: 2013-002717-35	Medivation, I. EU Clinical Trials Register: 2013-002717-35. A Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Enzalutamide in Combination With Exemestane in Patients With Advanced Breast Cancer That Is Estrogen or Progesterone Receptor Positive and HER2 Normal [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002717-35 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(467)		ICTRP: NCT02007512	Pfizer. ICTRP: NCT02007512. A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study Of Efficacy And Safety Of Enzalutamide In Combination With Exemestane In Patients With Advanced Breast Cancer That Is Estrogen Or Progesterone Receptor-positive And Her2-normal [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007512 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(468)		ICTRP: EUCTR2013-002717-35-IE	Medivation, Inc. ICTRP: EUCTR2013-002717-35-IE. A Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Enzalutamide in Combination With Exemestane in Patients With Advanced Breast Cancer That Is Estrogen or Progesterone Receptor Positive and HER2 Normal [online]. Stand: 20.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002717-35-IE [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(469)	MDV3100-10 (PLATO)	ClinicalTrials.gov: NCT01995513	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01995513. Safety Study of Continued Enzalutamide Treatment In Prostate Cancer Patients (PLATO) [online]. Stand: 06.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995513 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(470)		EU Clinical Trials Register: 2013-000722-54	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-000722-54. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000722-54 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(471)		ICTRP: NCT01995513	Pfizer. ICTRP: NCT01995513. A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression In Patients With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 17.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995513 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(472)		ICTRP: EUCTR2013-000722-54-SK	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2013-000722-54-SK. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000722-54-SK [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(473)		ICTRP: EUCTR2013-000722-54-GB	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2013-000722-54-GB. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. - PROSPER Study [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000722-54-GB [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(474)		PharmNet.Bund: EUCTR2013-000722-54	Medivation, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2013-000722-54. A Phase 4, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(475)	16544	ClinicalTrials.gov: NCT02034552	Bayer. ClinicalTrials.gov: NCT02034552. A Randomized Phase IIa Efficacy and Safety Study of Radium-223 Dichloride With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: 05.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(476)		ICTRP: NCT02034552	Bayer. ICTRP: NCT02034552. A Randomized Open-label Phase IIa Study Evaluating Quantified Bone Scan Response Following Treatment With Radium-223 Dichloride Alone or in Combination With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer Who Have Bone Metastases [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02034552 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(477)	P12-2	ClinicalTrials.gov: NCT01981122	Dendreon. ClinicalTrials.gov: NCT01981122. A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 25.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981122 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(478)		ICTRP: NCT01981122	Dendreon. ICTRP: NCT01981122. A Randomized, Open-label, Phase 2 Study of Sipuleucel-T With Concurrent Versus Sequential Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 02.05.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981122 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(479)	A031201	ClinicalTrials.gov: NCT01949337	Alliance for Clinical Trials in Oncology. ClinicalTrials.gov: NCT01949337. Enzalutamide With or Without Abiraterone and Prednisone in Treating Patients With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 09.04.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949337 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(480)		ICTRP: NCT01949337	Alliance for Clinical Trials in Oncology. ICTRP: NCT01949337. Phase III Trial of Enzalutamide (NSC# 766085) Versus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone for Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949337 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(481)	2013-0332	ClinicalTrials.gov: NCT01946165	M. D. Anderson Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01946165. Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide [online]. Stand: 09.08.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946165 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(482)		ICTRP: NCT01946165	M.D. Anderson Cancer Center. ICTRP: NCT01946165. A Pre-Operative Study to Assess the Effects of Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide for Six Months for Prostate Cancer Patients at High-Risk for Recurrence [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946165 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(483)	9785-CL-0006	ClinicalTrials.gov: NCT01913379	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01913379. Drug-drug Interaction Study With MDV3100 (ASP9785) and Gemfibrozil and Itraconazole [online]. Stand: 01.08.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913379 [Zugriff: 04.10.2018]. 2013.
(484)		ICTRP: NCT01913379	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01913379. A Phase I Randomized, Open-label, 3-arm Parallel-design Study to Determine the Effect of Multiple-dose Gemfibrozil or Itraconazole on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single-dose MDV3100 (ASP9785) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913379 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(485)	9785-CL-0010	ClinicalTrials.gov: NCT01911741	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01911741. A Study to Compare Capsule and Tablet Forms of MDV3100 (Enzalutamide) After Administration of a Single Set Dose Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 30.07.2013. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01911741 [Zugriff: 04.10.2018]. 2013.
(486)		ICTRP: NCT01911741	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01911741. A Phase I, Single-center, Open-label, Randomized, Parallel, Relative Bioavailability Study Comparing a Capsule and Tablet Formulations of Enzalutamide Following a Single 160 mg Dose Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911741 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(487)	130153	ClinicalTrials.gov: NCT01875250	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01875250. Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 11.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875250 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(488)		ICTRP: NCT01875250	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT01875250. A Phase II Trial of Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875250 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(489)	130146	ClinicalTrials.gov: NCT01867333	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT01867333. Enzalutamide With or Without Vaccine Therapy for Advanced Prostate Cancer [online]. Stand: 17.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867333 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(490)		ICTRP: NCT01867333	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT01867333. A Randomized Phase II Trial Combining Vaccine Therapy With PROSTVAC /TRICOM and Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867333 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(491)	LCCC 1339	ClinicalTrials.gov: NCT02130947	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT02130947. Exercise Intervention for Pts With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 11.02.2016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130947 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.
(492)		ICTRP: NCT02130947	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. ICTRP: NCT02130947. Randomized, Controlled Study of an Exercise Intervention Program for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Either Abiraterone or Enzalutamide [online]. Stand: 23.02.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130947 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(493)	PCS IX	ClinicalTrials.gov: NCT02685397	Sir Mortimer B. Davis - Jewish General Hospital. ClinicalTrials.gov: NCT02685397. Management of Castration-Resistant Prostate Cancer With Oligometastases (PCS IX) [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(494)		ICTRP: NCT02685397	Sir Mortimer B. Davis - Jewish General Hospital. ICTRP: NCT02685397. The Role of Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Castration-Resistant Prostate Cancer With Oligometastases: An Adaptive Phase II/III Randomized Trial. [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02685397 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(495)	MDV3100-07	ClinicalTrials.gov: NCT01547299	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01547299. Study of Enzalutamide (Formerly MDV3100) as a Neoadjuvant Therapy for Patients Undergoing Prostatectomy for Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 20.12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01547299 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(496)		ICTRP: NCT01547299	Medivation, Inc. ICTRP: NCT01547299. A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of MDV3100 as a Neoadjuvant Therapy for Patients Undergoing Prostatectomy for Localized Prostate Cancer [online]. Stand: 19.10.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01547299 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(497)	XL184–307 (COMET-1)	ClinicalTrials.gov: NCT01605227	Exelixis. ClinicalTrials.gov: NCT01605227. Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel and Abiraterone or MDV3100 (COMET-1) [online]. Stand: 14.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605227 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(498)		EU Clinical Trials Register: 2012-001834-33	Exelixis, Inc. EU Clinical Trials Register: 2012-001834-33. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(499)		ICTRP: DRKS00005167	Exelixis. ICTRP: DRKS00005167. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100 - COMET-1 [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005167 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(500)	XL184–307 (COMET-1) (Fortsetzung)	ICTRP: NCT01605227	Exelixis. ICTRP: NCT01605227. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100 [online]. Stand: 28.04.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01605227 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(501)		PharmNet.Bund: EUCTR2012-001834-33	Exelixis, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2012-001834-33. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100 [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(502)	9785-CL-0222 (TERRAIN)	ClinicalTrials.gov: NCT01288911	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01288911. A Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 28.12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288911 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(503)		EU Clinical Trials Register: 2010-021868-15	Astellas Pharma Global Development, I. A. EU Clinical Trials Register: 2010-021868-15. A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 (ASP9785) vs. Bicalutamide in Castrate Men with Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021868-15 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(504)		ICTRP: DRKS00004133	Astellas Pharma Inc. ICTRP: DRKS00004133. A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004133 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(505)		ICTRP: NCT01288911	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT01288911. A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01288911 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(506)	9785-CL-0222 (TERRAIN) (Fortsetzung)	PharmNet.Bund: EUCTR2010-021868-15	Astellas Pharma Global Development, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2010-021868-15. A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 (ASP9785) vs. Bicalutamide in Castrate Men with Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(507)	MDV3100-03 (PREVAIL)	ClinicalTrials.gov: NCT01212991	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01212991. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL) [online]. Stand: 15.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(508)		EU Clinical Trials Register: 2010-020821-41	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-020821-41. PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020821-41 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(509)		ICTRP: DRKS00005405	Medivation, Inc. ICTRP: DRKS00005405. A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy - PREVAIL [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005405 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(510)		ICTRP: KCT0000302	Novotech Asia Korea. ICTRP: KCT0000302. PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 11.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0000302 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(511)		ICTRP: EUCTR2010-020821-41-DE	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. ICTRP: EUCTR2010-020821-41-DE. PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy - PREVAIL [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-DE [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(512)	MDV3100-03 (PREVAIL) (Fortsetzung)	PharmNet.Bund: EUCTR2010-020821-41	Medivation, Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2010-020821-41. PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(513)	CRPC2 (AFFIRM)	ClinicalTrials.gov: NCT00974311	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT00974311. Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy (AFFIRM) [online]. Stand: 15.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(514)		EU Clinical Trials Register: 2009-013174-41	Medivation, Inc. EU Clinical Trials Register: 2009-013174-41. AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013174-41 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(515)		ICTRP: DRKS00006094	Medivation, Inc. ICTRP: DRKS00006094. AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-COntrolled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy - AFFIRM [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006094 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(516)		ICTRP: EUCTR2009-013174-41-BE	Medivation, Inc. ICTRP: EUCTR2009-013174-41-BE. AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy - AFFIRM [online]. Stand: 22.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013174-41-BE [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(517)	CRPC2 (AFFIRM) (Fortsetzung)	PharmNet.Bund: EUCTR2009-013174-41	Medivation, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2009-013174-41. AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(518)	ANDA208414 (Drugs-SNPs)	ClinicalTrials.gov: NCT02403505	Han Xu, M. D., Ph D., Sponsor-Investigator, IRB Chair. ClinicalTrials.gov: NCT02403505. Discovery Stage Clinical Study About Oncology Drugs and Single Nucleotide Polymorphisms (Drugs-SNPs) [online]. Stand: 22.11.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403505 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(519)	13-000714	ClinicalTrials.gov: NCT01990196	Jonsson Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT01990196. Neoadjuvant Phase 2 Study Comparing the Effects of AR Inhibition With/Without SRC or MEK Inhibition in Prostate Cancer [online]. Stand: 11.09.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990196 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(520)		ICTRP: NCT01990196	Jonsson Comprehensive Cancer Center. ICTRP: NCT01990196. Randomized, Open-label, Neoadjuvant Phase 2 Study Comparing the Effects of AR Inhibition With and Without SRC or MEK Inhibition on the Development of EMT in Prostate Cancer [online]. Stand: 16.12.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990196 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(521)	UMCC 2017.163 (FORCE)	ClinicalTrials.gov: NCT03556904	University of Michigan Cancer Center. ClinicalTrials.gov: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE) [online]. Stand: 20.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(522)		ICTRP: NCT03556904	University of Michigan Cancer Center. ICTRP: NCT03556904. FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE): A Phase II Randomized Trial [online]. Stand: 27.08.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03556904 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(523)	CDR0000455008 (STAMPEDE)	ClinicalTrials.gov: NCT00268476	Medical Research Council. ClinicalTrials.gov: NCT00268476. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) [online]. Stand: 24.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268476 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(524)		ICTRP: ISRCTN78818544	Medical Research Council (UK). ICTRP: ISRCTN78818544. Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy [online]. Stand: 12.02.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(525)	CABACARE	ClinicalTrials.gov: NCT03356912	Consorzio Oncotech. ClinicalTrials.gov: NCT03356912. CABAzitaxel With or Without Prednisone in Patients With Metastatic CAstration REsistant Prostate Cancer Progressed During or After a Previous Docetaxel-based Chemotherapy [online]. Stand: 14.12.2017. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356912 [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(526)	HEAT01 (HEAT)	EU Clinical Trials Register: 2017-000099-27	The Department of Urology. EU Clinical Trials Register: 2017-000099-27. Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000099-27 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(527)		ICTRP: EUCTR2017-000099-27-DK	The Department of Urology. ICTRP: EUCTR2017-000099-27-DK. Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial - HEAT [online]. Stand: 22.05.2017. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000099-27-DK [Zugriff: 04.10.2018]. 2017.
(528)	TOK-200-15	EU Clinical Trials Register: 2014-005079-10	Tokai Pharmaceuticals Inc. EU Clinical Trials Register: 2014-005079-10. ARMOR3-SV: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Controlled Study of Galeterone Compared with Enzalutamide in Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005079-10 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(529)	ATLANTIS_2015	EU Clinical Trials Register: 2015-003249-25	N. H. S. Greater Glasgow, Clyde. EU Clinical Trials Register: 2015-003249-25. An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003249-25 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(530)	XL184–306	EU Clinical Trials Register: 2012-001426-99	Exelixis, Inc. EU Clinical Trials Register: 2012-001426-99. A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(531)	C21004	EU Clinical Trials Register: 2010-018661-35	Millennium Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-018661-35. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK-700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018661-35 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(532)		ICTRP: PER-058-11	Millennium Pharmaceuticals, Inc. ICTRP: PER-058-11. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER TRIAL COMPARING ORTERONEL (TAK-700) PLUS PREDNISONE WITH PLACEBO PLUS PREDNISONE IN PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-NAIVE METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER [online]. Stand: 10.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-058-11 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(533)		PharmNet.Bund: EUCTR2010-018661-35	Millennium Pharmaceuticals, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2010-018661-35. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK-700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.
(534)	ARN-AR18-CT-102	EU Clinical Trials Register: 2013-004405-30	Arno Therapeutics Inc. EU Clinical Trials Register: 2013-004405-30. A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004405-30 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(535)	ISIS 183750-CS3	EU Clinical Trials Register: 2010-022239-12	Isis Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-022239-12. A Phase 1b/2 Study of Docetaxel and Prednisone, with or without ISIS 183750 (an eIF4E Inhibitor), in Patients with Castrate-Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022239-12 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E2			
(536)	ODX-002	EU Clinical Trials Register: 2014-002054-39	DexTech Medical AB. EU Clinical Trials Register: 2014-002054-39. A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase II study to evaluate efficacy and tolerability of ODX (Osteodex) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002054-39 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(537)	C-II-010 (CAINTA)	EU Clinical Trials Register: 2013-005504-34	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research - EWIV. EU Clinical Trials Register: 2013-005504-34. Randomized phase II CAbazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention TriAl (CAINTA) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005504-34 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(538)	PSMA-617-01	EU Clinical Trials Register: 2018-000459-41	Endocyte, Inc. EU Clinical Trials Register: 2018-000459-41. VISION: An international, prospective, open label, multicenter, randomized Phase 3 study of 177LU-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistan prostate cancer (mCRPC) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000459-41 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(539)	JPRN-UMIN000031347	ICTRP: JPRN-UMIN000031347	Fujita Health University. ICTRP: JPRN-UMIN000031347. The effect of Enzalutamide and Radium-233 chloride for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastasis [online]. Stand: 23.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031347 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(540)	C21005	EU Clinical Trials Register: 2010-018662-23	Millennium Pharmaceuticals, Inc. EU Clinical Trials Register: 2010-018662-23. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK 700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Progressed During or Following Docetaxel-based Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018662-23 [Zugriff: 04.10.2018]. 0000.
(541)		PharmNet.Bund: EUCTR2010-018662-23	Millennium Pharmaceuticals, Inc. PharmNet.Bund: EUCTR2010-018662-23. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK 700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Progressed During or Following Docetaxel-based Therapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.pharmnet-bund.de/ [Zugriff: 05.10.2018]. 0000.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E3			
(542)	180070	ClinicalTrials.gov: NCT03478904	National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: NCT03478904. Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer [online]. Stand: 03.10.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478904 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(543)		ICTRP: NCT03478904	National Cancer Institute (NCI). ICTRP: NCT03478904. Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer [online]. Stand: 24.09.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03478904 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
Ausschlussgrund E4			
(544)	9785-MA-3051	ClinicalTrials.gov: NCT02918968	Astellas Pharma Inc. ClinicalTrials.gov: NCT02918968. Study on Enzalutamide and Flutamide in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer [online]. Stand: 09.07.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918968 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(545)		ICTRP: NCT02918968	Astellas Pharma Inc. ICTRP: NCT02918968. A Randomized Phase IV Study Comparing Enzalutamide Versus Flutamide in CRPC Patients Who Have Failed Combined Androgen Blockade Therapy With Bicalutamide Plus ADT [online]. Stand: 16.07.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02918968 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(546)	OCUU-CRPC	ClinicalTrials.gov: NCT02346578	Iguchi, T. ClinicalTrials.gov: NCT02346578. Comparative Study of Alternative Antiandrogen (AA) Therapy and Early Initiating of Enzalutamide for Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) After Combined Androgen Blockade (CAB) Therapy. [online]. Stand: 26.03.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346578 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(547)		ICTRP: NCT02346578	Iguchi, T. ICTRP: NCT02346578. Multicenter, Prospective, Randomised and Comparative Study of AA Therapy and Early Administrating Enzalutamide in Participants With CRPC Previously Treated With CAB Therapy Using Bicalutamide. [online]. Stand: 11.06.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346578 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
Ausschlussgrund E4			
(548)	9785-CL-0003	ClinicalTrials.gov: NCT01902251	Astellas Pharma Europe B. V. ClinicalTrials.gov: NCT01902251. Relative Bioavailability Study of Enzalutamide in Prostate Cancer Patients [online]. Stand: 09.09.2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902251 [Zugriff: 04.10.2018]. 2014.
(549)		ICTRP: NCT01902251	Astellas Pharma Europe B.V. ICTRP: NCT01902251. A Phase I, Open-label, Randomized, Parallel, Relative Bioavailability Study Comparing a Capsule and a Tablet Formulation of Enzalutamide Following Multiple Once Daily Doses of 160 mg Enzalutamide in Male Subjects With Prostate Cancer [online]. Stand: 19.02.2015. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902251 [Zugriff: 04.10.2018]. 2015.
(550)	MDV3100-09 (STRIVE)	ClinicalTrials.gov: NCT01664923	Pfizer. ClinicalTrials.gov: NCT01664923. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Men With Prostate Cancer (STRIVE) [online]. Stand: 23.08.2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664923 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(551)		ICTRP: NCT01664923	Pfizer. ICTRP: NCT01664923. Strive: A Multicenter Phase 2, Randomized, Double-blind, Efficacy And Safety Study Of Enzalutamide Vs. Bicalutamide In Men With Prostate Cancer Who Have Failed Primary Androgen Deprivation Therapy [online]. Stand: 08.01.2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664923 [Zugriff: 04.10.2018]. 2018.
(552)	JPRN-UMIN000015529	ICTRP: JPRN-UMIN000015529	Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Department of Integrative Cancer Therapy and Urology. ICTRP: JPRN-UMIN000015529. A multicenter randomized Phase III trial of enzalutamide versus abiraterone as a first-line endocrine therapy for castration-resistant prostate cancer [online]. Stand: 21.06.2016. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015529 [Zugriff: 04.10.2018]. 2016.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suchen nach indirekten Vergleichen wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Suchen nach nicht randomisierten Studien wurden nicht durchgeführt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-171 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-171 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-171 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROSPER

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die PROSPER-Studie ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid gegenüber Placebo bei Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (Hochrisiko-nmCRPC) untersuchte. Alle Patienten mussten ihre Androgendeprivationstherapie während der Studie beibehalten (LHRH-Agonisten/Antagonisten, sofern keine operative Kastration in der Vorgeschichte durchgeführt wurde). **<u>Primäres Zielkriterium</u>** 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Enzalutamid gegenüber Placebo, erhoben anhand des Metastasen-freien Überlebens **<u>Sekundäre Zielkriterien</u>** 1. Beurteilung des Vorteils von Enzalutamid gegenüber Placebo, erhoben anhand folgender Endpunkte: - Zeit bis zur PSA-Progression - Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie - Gesamtüberleben (OS) - Zeit bis zur Schmerzprogression - Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie - Chemotherapie-freies krankheitsspezifisches Überleben - Chemotherapie-freies Überleben - PSA-Ansprechen - Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Fragebögen *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels* (EQ-5D-5L) und des *Quality of Life Questionnaire-Prostate* 25 (QLQ-PR25) Moduls 2. Beurteilung der Sicherheit
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B.	Multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, in Parallelgruppen durchgeführte Phase-III-Studie zum Vergleich der

	parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Gabe von 160 mg Enzalutamid pro Tag gegenüber der oralen Gabe von Placebo. Das Zuteilungsverhältnis auf die beiden Behandlungsgruppen betrug 2:1, mit 933 Patienten im Enzalutamid-Arm versus 468 Patienten im Placebo-Arm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll wurde auf den 29. März 2013 datiert. Insgesamt wurden während der verblindeten Studienzeit drei Protokolländerungen („*changes in amendment*“) durchgeführt und wirksam. Sie standen im Zusammenhang mit der Durchführung der Studie sowie der geplanten Analysen. **<u>Amendment 1 (16. Mai 2017)</u>** Das Protokoll MDV3100-14 (C3431005) wurde überarbeitet, um - die Anforderung für eine Fortführung einer gezielten Knochentherapie für die Gesundheit der Knochen während der Studie für Patienten, die vier Wochen vor Randomisierung eine Bisphosphonat-Therapie oder Denosumab erhalten haben, zu spezifizieren; - eine Rationale zur Verfügung zu stellen, weshalb eine Progression nicht zum Abbruch der Studienmedikation führt: - Informationen zur Methode der Berechnung der PSA-DT zur Verfügung zu stellen; - eine Rationale für die Erlaubnis des Gebrauchs von Begleitmedikationen zu bieten, welche den Krampfanfall-Schwellenwert herabsetzten - und um die Bestimmung radiographischer Ereignisse für den primären Wirksamkeitsendpunkt zu präzisieren. Zusätzlich wurde das Akronym für den klinischen Studiennamen im Studientitel ergänzt. **<u>Amendment 2 (31. Mai 2017)</u>** Das primäre Ziel des zweiten *Amendments* lag in der Überarbeitung des Zeitpunkts und Plans der Analyse des primären Endpunkts MFS sowie der sekundären Endpunkte, basierend auf den Ergebnissen der nicht-metastasierten CRPC-Subgruppe aus der Phase-II-Studie (MDV3100-09) und den Ergebnissen zweier anderer kontrollierter Studien zu Enzalutamid in Chemotherapie-naiven metastasierten CRPC-Patienten (MDV3100-03 und 9785-CL-0222). Als das Studienprotokoll der Studie MDV3100-14 ursprünglich entworfen wurde, war ein wichtiger Faktor im Entscheidungsprozess hinsichtlich der Kopplung der Analysen des MFS und OS (ein wichtiger sekundärer Endpunkt) der geschätzte 7 monatige Unterschied in der Zeit bis zur Reife der Analysen. Jedoch wurde, basierend auf der letzten verblindeten Ereignisrate, der Unterschied in der Zeit bis zur Reife der Analysen auf mehr als 2 Jahre hochgerechnet. Das MFS wurde als geeignetes proximales Maß des Behandlungseffektes bei Männern mit nicht-metastasiertem CRPC mit hohem Risiko für die Entwicklung einer metastasierten Erkrankung, in Folge der Relevanz als klinisch vorteilhaften Endpunkt, angesehen. Dieses *Amendment* entkoppelte die einzelne MFS-Analyse von der finalen OS-Analyse. Der statistische Analyseplan wurde dementsprechend angepasst. Das *Amendment* verringerte die anvisierte Stichprobengröße, da die reduzierte angestrebte *Hazard Ratio* weniger MFS-Ereignisse benötigte

		und eine geringere Anzahl an Patienten mit metastasiertem Karzinom in die Studie eingeschlossen wurden als erwartet. Das *Amendment* rief keine weiteren Änderungen hinsichtlich der Studiendurchführung oder den Eignungskriterien hervor. Außerdem wurde Medivation, Inc. zum 28. September 2016 eine hundertprozentige Tochtergesellschaft der Pfizer Inc. Medivation/Pfizer blieben Sponsor und die Verantwortung für beschleunigte und periodische Sicherheitsberichte wurden von ProductLife an Pfizer Inc. übertragen. **Amendment 3 (11. August 2017)** Die Überarbeitung der Testmethodik der sekundären Hauptendpunkte war das primäre Ziel dieses *Amendments*. Mit der Änderung wurde dem OS eine gesicherte Fehlerrate 1. Art zugewiesen und es wurde garantiert, dass das OS unabhängig vom Ergebnis der verbleibenden sekundären Hauptendpunkte getestet wird. Im Gegenzug wurde die Zeit bis zur PSA-Progression bei niedrigerer (0,02) Fehlerrate 1. Art getestet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt: 1. Patienten, die 18 Jahre alt oder älter sowie willig und fähig sind, eine Einverständniserklärung abzugeben. 2. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung, Siegelringzell- oder Kleinzellenhistologie. 3. Laufende Androgendeprivationstherapie mit einem Gonadotropin-freisetzenden Hormonanologon oder einer vorherige bilaterale Orchiektomie, d. h. eine chirurgische oder medikamentöse Kastration. 4. Testosteron-Serumwert von ≤ 50 ng/dL (≤ 1,73 nmol/L) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 5. Patienten, die eine Bisphosphonat-Therapie oder Denosumab erhalten haben, mussten für mindestens vier Wochen vor Randomisierung auf einer stabilen Dosis eingestellt sein. 6. Krankheitsprogression auf einer Androgendeprivations-therapie zum Zeitpunkt der Einschreibung in die Studie war definiert als ein mindestens dreimaliger Anstieg des PSA-Wertes (PSA1 < PSA2 < PSA3), lokal-laboratorisch erhoben (lokaler PSA-Wert), mit einem Intervall von ≥ 1 Woche zwischen jeder Bestimmung. 7. Der zuletzt verfügbare lokale PSA-Wert und der PSA-Wert zum Zeitpunkt des *Screenings*, erhoben durch das Zentrallabor (zentraler PSA-Wert) mussten bei ≥ 2 µg/L (2 ng/mL) liegen. Nach vorheriger Androgenrezeptor-Inhibitor-Therapie sollten ≥ 4 Wochen seit der letzten Einnahme vergangen sein. 8. Prostataspezifische Antigen-Verdopplungszeit (PSA-DT) ≤ 10 Monate, berechnet vom Sponsor unter Verwendung der Methode nach Pound et al (1999). 9. Kein vorheriger oder aktueller Nachweis einer metastasierten Erkrankung, erhoben anhand eines CTs/MRTs für Weichteilgewebserkrankungen und Ganzkörper-Radionuklid-Knochenszintigraphie bei Knochenerkrankungen. Bei Nachweis einer Läsion einer metastasierenden Erkrankung im Zuge der

		Durchführung einer Knochenszintigraphie war der Patient nur dann teilnahmeberechtigt, wenn ein zweites bildgebendes Verfahren (Röntgen, CT oder MRT) keinerlei Knochenmetastasen zeigte. Wenn die Bildgebungsergebnisse nicht eindeutig waren oder Konsistenz hinsichtlich der Metastasen aufzeigten, war der Patient an der Studie nicht teilnahmeberechtigt. Patienten mit Weichteilgewebserkrankungen im Beckenbereich waren teilnahmeberechtigt, wenn die Läsionen sich nicht als Zielläsionen herausstellten (zulässig waren z. B. Lymphknoten unterhalb der Aortenbifurkation, wenn die kurze Achse des größten Lymphknotens eine Länge von < 15 mm aufwies). 10. Asymptomatischer Prostatakrebs. 11. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-*Performance-Status* von 0 bis 1. 12. Geschätzte Lebenserwartung von ≥ 12 Monaten. 13. Fähigkeit die Studienmedikation zu schlucken und die Studienanforderungen zu erfüllen. 14. Männer und deren weiblicher Partner im gebärfähigem Alter mussten zwei akzeptierte Empfängnisverhütungsmethoden ab dem Zeitpunkt des *Screenings* bis 3 Monate nach der letzten Einnahme der Studienmedikation anwenden, wovon eine Methode ein Kondom beinhalten musste und die andere Methode eine der folgenden sein musste: - eine hormonelle Verhütung (oral, injiziert oder implantiert) - Setzen eines Intrauterinpessars oder intrauterinen Systems - eine zusätzliche Barrieremethode: Verschließende Kappen (Diaphragma oder Portiokappe) mit Spermizidschaum/ Gel/Film/Creme/Zäpfchen bei der Partnerin - Ligatur der Eileiter bei der Frau - Vasektomie, oder eine weitere Methode, die für mehr als sechs Monate zur Unfruchtbarkeit führt (z. B. bilaterale Orchiektomie). 15. Männer mussten bei Geschlechtsverkehr mit schwangeren Frauen zusätzlich ein Kondom anwenden **<u>Ausschlusskriterien</u>** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen: 1. Vorherige zytotoxische Chemotherapie, Aminoglutethimid, Ketoconazol, Abirateronacetat oder Enzalutamid für die Behandlung des Prostatakarzinoms oder eine frühere Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer Prüfsubstanz, die die Androgensynthese oder den Androgenrezeptor hemmt (außer der Patient wurde mit Placebo behandelt). 2. Hormonelle Behandlung (z. B. Androgenrezeptor-Inhibitoren, Estrogene, 5-α Reduktase-Inhibitoren) oder biologische Therapien (ausgenommen auf Knochen zielgerichtete Wirkstoffe und Gonadotropinagonisten/-antagonisten) für Prostatakrebs innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung. 3. Einnahme einer Prüfsubstanz innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung. 4. Bekanntes oder vermutetes Vorhandensein von Hirnmetastasen

		oder einer aktiven leptomeningealen Erkrankung. 5. Vorausgegangenes invasives Karzinom, mit Ausnahme einer vollständigen Remission und einer geringen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv, nach Meinung des „*Medical Monitors*“ und des Prüfarztes, innerhalb der letzten 3 Jahren vor Studienbeginn. 6. Absolute Neutrophilenzahl von < 1.000/µL, Thrombozytenzahl von < 100.000/µL und ein Hämoglobingehalt von < 6,2 mmol/L (10 g/dL) zum Zeitpunkt des *Screenings*. Dabei durften die Patienten keine Wachstumsfaktoren oder Bluttransfusionen innerhalb der letzten sieben Tage vor der hämatologischen Laborwertbestimmung zum Zeitpunkt des *Screenings* erhalten haben. 7. Gesamtbilirubin ≥ 1,5 mal höher als der obere Wert des Normbereichs (*Upper limit of Normal* [ULN]; außer bei Patienten mit der Diagnose des Morbus Meulengracht); Alanin Aminotransferase (ALT), oder Aspartat Aminotransferase (AST) ≥ 2,5 mal höher als der obere Wert des Normbereichs (ULN) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 8. Kreatinin von > 2 mg/dL (177 µmol/L) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 9. Albumin < 3,0 g/dL (30 g/L) zum Zeitpunkt des *Screenings*. 10. Vorgeschichte an Krampfanfällen oder anderen Zuständen, die Prädispositionen zu Krampfanfällen haben (z. B. vorheriger kortikaler Schlaganfall oder signifikantes Hirntrauma). Vorgeschichte eines Bewusstseinsverlusts oder einer transitorische ischämische Attacke innerhalb der letzten 12 Monate vor der Randomisierung. 11. Vorliegen einer klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankung, wie eine der Folgenden: - Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate vor dem *Screening* - Unkontrollierte Angina innerhalb der letzten 3 Monate vor dem *Screening* - Kongestive Herzinsuffizienz *New York Heart Association* (NYHA)-Grad 3 oder 4 oder Patienten mit einer Vorgeschichte einer kongestiven Herzinsuffizienz des NYHA-Grades 3 oder 4, außer wenn zum Zeitpunkt der *Screening*-Visite im Echokardiogramm oder in der Radionuklid-Angiografie (*multi-gated acquisition scan*) innerhalb der letzten drei Monate vor Randomisierung eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von ≥ 50% nachgewiesen werden konnte. - Vorgeschichte einer klinisch bedeutsamen ventrikulären Arrhythmie (z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, *Torsades de pointes*). - Vorgeschichte eines AV-Block 2. Grades oder eines 3. Grades Herzblock ohne permanenten Schrittmacher. - Hypotonie mit einem systolischer Blutdruck < 86 mmHg zum Zeitpunkt des *Screening*s. - Bradykardie mit einer Herzfrequenz von < 45 Herzschlägen pro Minute im Elektrokardiogramm zum Zeitpunkt des *Screening*s. - Unkontrollierbare Hypertonie mit einem systolischen

		Blutdruck > 170 mmHg oder einem diastolischen Blutdruck > 105 mmHg zum Zeitpunkt des *Screening*s. 12. Vorliegen einer gastrointestinalen Funktionsstörung, welche die Absorption beeinflusste (wie z. B. eine Gastrektomie, aktives Magengeschwür innerhalb der letzten 3 Monate vor der Randomisierung). 13. Ein größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten vier Wochen vor Randomisierung. 14. Hypersensibilitätsreaktionen gegenüber dem Arzneimittelwirkstoff oder eines anderen Bestandteils der Arzneimittelkapsel, eingeschlossen Labrasol, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol. 15. Jegliche gleichzeitig vorliegende Erkrankung, Infektion oder Komorbidität, die die Fähigkeit der Studienteilnahme beeinträchtigte, die den Patienten vor ein außerordentliches Risiko stellte, oder die Interpretation der Daten verkomplizierte, im Ermessen des Prüfarztes oder des „*Medical Monitors*“.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie an 254 Studienzentren in 32 Ländern durchgeführt: USA (25 Studienzentren), Kanada (15 Studienzentren), Österreich (2 Studienzentren), Belgien (5 Studienzentren), Dänemark (5 Studienzentren), Finnland (5 Studienzentren), Frankreich (20 Studienzentren), Deutschland (6 Studienzentren), Griechenland (5 Studienzentren), Italien (9 Studienzentren), Niederlande (4 Studienzentren), Polen (5 Studienzentren), Russland (4 Studienzentren), Serbien (4 Studienzentren), Slowakei (7 Studienzentren), Spanien (10 Studienzentren), Schweden (6 Studienzentren), Türkei (4 Studienzentren), Ukraine (5 Studienzentren), Großbritannien (10 Studienzentren), Australien (23 Studienzentren), Neuseeland (4 Studienzentren), China (20 Studienzentren), Hong Kong (3 Studienzentren), Korea (7 Studienzentren), Malaysia (3 Studienzentren), Singapur (2 Studienzentren), Taiwan (11 Studienzentren), Thailand (4 Studienzentren), Argentinien (5 Studienzentren), Brasilien (13 Studienzentren) und Chile (3 Studienzentren). Die Studienzentren wurden in die folgenden drei Regionen aufgeteilt: Nordamerika, Europa und Rest der Welt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienpatienten wurden auf zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1 randomisiert: 1. Orale Gabe von 160 mg Enzalutamid pro Tag, aufgeteilt auf vier Einzeldosen à 40 mg in Kapselform 2. Orale Gabe von Placebo-Kapseln in derselben Art und Häufigkeit wie die Gabe von Enzalutamid. Die Studienmedikation sollte am Stück zur selben Zeit jeden Tag geschluckt werden ohne kauen, auflösen oder öffnen der Kapseln. Die Einnahme kann zum Essen, aber auch unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Dosisreduktionen auf 120 mg oder 80 mg pro Tag waren unter Enzalutamid erlaubt. Patienten erhielten ein kindersicheres Gefäß mit der Studienmedikation für 31 Tage. Die Patienten wurden belehrt alle Gefäße der Studienmedikation (benutzt oder unbenutzt) zu jeder Visite mitzubringen. Neben der Studienmedikation wurde die Androgendeprivationstherapie (ADT) beibehalten, es sei denn die Patienten wiesen eine bilaterale Orchiektomie in der Vorgeschichte auf.

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**<u>Primäres Zielkriterium</u>** 1. Untersuchung der Wirksamkeit von Enzalutamid gegenüber Placebo, erhoben anhand des Metastasen-freien Überlebens **<u>Sekundäre Zielkriterien</u>** 2. Beurteilung des Vorteils von Enzalutamid gegenüber Placebo erhoben anhand folgender Endpunkte: - Zeit bis zur PSA-Progression - Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie - Gesamtüberleben (OS) - Zeit bis zur Schmerzprogression - Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie - Chemotherapie-freies krankheitsspezifisches Überleben - Chemotherapie-freies Überleben - PSA-Ansprechen - Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand der Fragebögen *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P), *European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels* (EQ-5D-5L) und des *Quality of Life Questionnaire-Prostate* 25 (QLQ-PR25) Moduls - Beurteilung der Sicherheit **<u>Definition der Zielkriterien</u>** <u>Metastasen-freies Überleben (MFS):</u> Das Metastasen-freie Überleben (MFS) wurde für die ITT-Population ausgewertet. Das MFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Nachweis einer radiographischen Progression (bewertet durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen radiologischen Review [BICR]) zu jeder Zeit oder dem Tod innerhalb von 112 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation ohne Nachweis einer radiographischen Progression, je nachdem, was zuerst eintritt. Für die Primäranalyse wurden sowohl geplante als auch ungeplante radiographische Bewertungen für die Bestimmung eines Ereignisses einbezogen. War zum Zeitpunkt der Datenanalyse für die Patienten keine radiographische Progression bzw. der Tod bekannt, so wurden diese zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt der bildgebenden Beurteilung der Metastasen zensiert. Patienten, die die Einnahme von Androgenrezeptor-Wirkstoffe (z. B. Bicalutamid, Flutamid oder Nilutamid) begonnen und keine Metastasen vorliegen haben (bewertet durch BICR), wurden nicht für die Primäranalyse des MFS zensiert. Die Bewertung des primären Endpunkts MFS beinhaltete die radiographische Beurteilung von Knochenerkrankungen mittels Knochenszintigrafie sowie die Beurteilung einer Weichteilgewebserkrankung mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT). Die Verwendung eines CT oder MRT war abhängig von der lokalen Verfügbarkeit in den Studienzentren. Bei den Patienten wurde dieselbe bildgebende Methode bis zum Studienende beibehalten.

		Alle Studienaufnahmen wurden lokal im Studienzentrum ausgelesen und der zentralen Bildgebungs-Abteilung zum BICR eingereicht. Jedes Studienzentrum bestimmte einen Radiologen oder Prüfarzt als den primären radiologischen Reviewer, um sicherzugehen, dass alle Aufnahmen konsistent gemäß Protokoll ausgelesen wurden. Eine Knochenszintigrafie bestand aus fünf Regionen einschließlich Schädel, Brustkorb, Wirbelsäule, Becken und Extremitäten. Eine radiographische Progression für Knochenerkrankungen war definiert als das Auftreten von einer oder mehreren metastasierten Läsionen im Knochenscan. Wurden die Knochenläsionen nur in einer singulären Region gefunden, musste die Progression mit einer zweiten bildgebenden Methode (CT oder MRT) bestätigt werden. Bei Auftreten von metastasierten Läsionen in zwei oder mehr der fünf Regionen im Knochenscan war keine Bestätigung mittels einer zweiten bildgebenden Methode notwendig. Die Beurteilung der Weichteilgewebserkrankung erfolgte mittels CT oder MRT. Eine radiographische Progression war gemäß der RECIST-Kriterien 1.1 definiert. <u>Zeit bis zur PSA-Progression:</u> Der Endpunkt „Zeit bis zur PSA-Progression“ war gemäß der Leitlinien der *Prostate Cancer Working Group* 2 (PCWG2) definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten PSA-Werts, welcher einer PSA-Progression zeigte und anschließend bestätigt wurde. Patienten, welche keine bestätigte PSA-Progression zum Zeitpunkt der Analyse aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Bestimmung des PSA-Werts vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Für Patienten mit einer Abnahme des PSA-Wertes in Woche 17, war das Datum der PSA-Progression definiert als das Datum an dem ein Anstieg um ≥ 25 % und einem absoluten Anstieg des PSA-Wertes von ≥ 2 µg/L (2 ng/mL) über dem Nadir dokumentiert wurde. Dieser PSA-Wert musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend erhobenen Wert bestätigt werden. Für Patienten die in Woche 17 keine Abnahme des PSA-Wertes zeigten, war das Datum der PSA-Progression definiert als das Datum an dem ein Anstieg um ≥ 25 % und einen absoluten Anstieg des PSA-Werts von ≥ 2 ng/mL über dem zu Studienbeginn erhobenen PSA-Wert dokumentiert wurde. Dieser PSA-Wert musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend erhobenen Wert bestätigt werden. Ein nicht nachweisbarer PSA-Wert war definiert als ein Wert, der unterhalb der Quantifizierungsgrenze der zentral bewerteten PSA-Werte lag. Unabhängig von den PSA-Werten sollte die Studienmedikation bis zu einer radiographischen Progression fortgesetzt werden und der Prüfarzt die Fortführung der Studienmedikation nicht mehr als vorteilhaft betrachtete. Während der Studie wurde von einem PSA-Anstieg ohne den Nachweis einer radiographischen Progression als Kriterium für einen Wechsel auf eine neue systemische antineoplastische Therapie stark abgeraten. <u>Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie:</u> Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Patienten, welche keine neue antineoplastische Therapie zum Zeitpunkt

		der Analyse begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. Während der Studie wurde davon abgeraten allein bei einem PSA-Anstieg ohne den Nachweis einer radiographischen Progression einen Wechsel auf eine neue systemische antineoplastische Therapie zu vollziehen. Für die Bewertung der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurden die im *Case Report Form* (CRF) erfassten Informationen zur Initiierung einer neuen Behandlung des Prostatakarzinoms nach Randomisierung genutzt. Alle Behandlungsmodalitäten, die ein Patient während der Studie erhalten hat, wurden in der Begleitmedikation des CRF erfasst. Da diese Klassifizierungen der Begleitmedikationen wesentlich für das Studienergebnis waren, wurden diese Begleitmedikationen vom medizinischen Studienmonitor unabhängig gereviewt und beurteilt, ob diese einer neuen antineoplastischen Therapie zugeordnet werden konnten. Der Klassifizierungsprozess fand vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank statt. Die vollständige Liste der Klassifikationen wurde vom medizinischen Studienmonitor unterschrieben und die Liste im Studienordner dokumentiert. Nach Aufhebung der Studienverblindung durften keine Änderungen an den Klassifikationen mehr vorgenommen werden. <u>Gesamtüberleben (OS):</u> Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Patienten die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten, wurden entweder zum letzten bekannten Zeitpunkt des Lebens oder zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Analyse zensiert. Patienten, für die nach Studienbeginn keine Informationen zum Überleben vorlagen, wurden zum Randomisierungsdatum zensiert. <u>Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI-SF):</u> Die Erhebung des Endpunkts Schmerz erfolgte unter Verwendung des Fragebogens BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*), Frage 3: „*Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours.*“. Der Schmerz wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte Schmerzfreiheit und 10 Punkte die höchste Schmerzstufe bedeuteten, und sich die Angabe der Patienten nach ihren schlimmsten erfahrenen Schmerzen der vergangenen 24 Stunden richtete. Die Zeit bis zu diesem Ereignis war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer Schmerzprogression, mit der Schmerzprogression definiert als Anstieg um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn in der Punktzahl der Frage 3. Patienten ohne beobachteter Schmerzprogression zum Zeitpunkt der Analyse wurden zum Zeitpunkt der letzten Schmerzbeurteilung zum Zweck der Analyse zensiert. <u>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie:</u> Die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Patienten, welche keine zytotoxische Chemotherapie zum Zeitpunkt der Analyse begonnen haben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off*

		der Datenanalyse zensiert. <u>Chemotherapie-freies krankheitsspezifisches Überleben:</u> Das Chemotherapie-freie krankheitsspezifische Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder bis zum Todeseintritt aufgrund des Prostatakarzinoms, bewertet durch den Prüfarzt. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse keine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben oder bei denen es unklar ist, dass die Todesursache mit dem Prostatakarzinom im Zusammenhang steht, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. <u>Chemotherapie-freies Überleben:</u> Das Chemotherapie-freie Überleben war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder bis zum Todeseintritt aufgrund des Prostatakarzinoms, bewertet durch den Prüfarzt. Patienten, die bis zum Zeitpunkt der Datenanalyse keine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben oder bei denen es unklar ist, dass die Todesursache mit dem Prostatakarzinom im Zusammenhang steht, wurden zum Zeitpunkt der letzten Beurteilung vor dem *Cut-Off* der Datenanalyse zensiert. <u>PSA-Ansprechen:</u> Das PSA-Ansprechen wurde zu jeder Visite als eine PSA-Reduktion gegenüber Studienbeginn (ng/mL) anhand folgender maximaler Kategorien des PSA-Ansprechens berechnet: • PSA-Reduktion um ≥ 50 %; • PSA-Reduktion um ≥ 90 %; • PSA-Reduktion auf einen nicht nachweisbaren Wert. Ein nicht nachweisbarer PSA-Wert war definiert als ein Wert, der unterhalb der Quantifizierungsgrenze der zentral bewerteten PSA-Werte lag (die untere Nachweisgrenze betrug 0,02 ng/mL). Das PSA-Ansprechen musste mindestens drei Wochen später durch einen zweiten nachfolgend erhobenen Wert bestätigt werden. Fehlende PSA-Werte wurden als *Nonresponder* gekennzeichnet. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragebögen FACT-P, EQ-5D-5L, QLQ-PR25):</u> Der *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P) ist ein multidimensionaler Patientenfragebogen, bestehend aus 27 Kernfragen verteilt auf vier Domänen (körperliches, familiäres/soziales, emotionales Wohlbefinden und Funktionalität). Eine fünfte Domäne, besteht aus 12 Fragen zu krankheitsspezifischen Symptomen. Jede Frage konnte anhand einer *Likert*-Skala von 0 bis 4 beantwortet werden. Die Punktzahlen der Domänen und die Gesamtpunktzahl des FACT-P wurden unter Verwendung des „*Manual of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System*“ für die ITT-Population berechnet. Fehlende Werte wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Der *European Quality of Life Five-Domain Scale-Five-Level Scale* (EQ-5D-5L)-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität speziell von Männern mit Prostatakarzinom. Die Patienten beantworten Fragen zu

		Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit, welche jeweils anhand einer 5-Punkteskala („kein Problem“ bis „ernsthaftes Problem“) bewertet werden.
		Der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire* (QLQ)-PR25, einem krankheitsspezifischen Modul des EORTC QLQ-C30, wurde spezifisch zur Beurteilung der Lebensqualität von Männern mit Prostatakarzinom entwickelt. Die Patienten schätzen dabei selbst ihren derzeitigen Schmerzzustand im Bezug auf eine Blasenentleerung, Leichtigkeit und Häufigkeit der Blasenentleerung (Miktionsbeschwerden), sowie Beschwerden der Darmfunktion und anderer Probleme während der letzten Woche ein. Die Patienten beantworteten darüber hinaus noch fünf Fragen hinsichtlich der Gewichtsabnahme bzw. -zunahme und dem sexuellen Interesse sowie vier Fragen zur sexuellen Aktivität in innerhalb der letzten vier Wochen. Innerhalb jeder Dimension konnten die Patienten zwischen vier Antwortmöglichkeiten wählen, welche den Intensitätsgrad erfasste (überhaupt nicht, ein wenig, ziemlich stark, sehr stark).
		Die Auswertung zur Anzahl und den Anteilen der Patienten jeder Antwort in jeder Frage erfolgte durch eine deskriptive Zusammenfassung für die ITT-Population, für jede Behandlungsgruppe. Fehlende Daten wurden von der Analyse ausgeschlossen.
		
		<u>Sicherheit:</u>
		Alle Patienten aus der *Safety*-Population gingen in die *Safety*-Analysen ein. Die *Safety*-Analysen wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Schwere aller UEs wurde vom Prüfarzt basierend auf der *National Cancer Institute* (NCI) CTCAE Version 4.0 oder neuer bewertet. Alle UEs wurden anhand von *Preferred term* (PT) and *System Organ Class* (SOC) using MedDRA 16.1 kodiert.
		Ein *Treatment-Emergent* UE war definiert als ein unerwünschtes Ereignis, dass vom Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation + 30 Tage (oder der Tag vor Initiierung einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem was vorher eintrat) auftrat oder sich hinsichtlich des Schweregrads verschlechterte. Im Falle unvollständiger Daten bezüglich der letzten Dosis der Studienmedikation eines Tages des Monats wurde der 15. des Monats als Auftreten eines *Treatment-Emergent* UE angenommen.
		Ein „unerwünschtes Ereignis“ (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich klinisch signifikanter Laborbefunde), Symptom oder jede Erkrankung die temporär mit dem Gebrauch der Studienmedikation assoziiert wurde, unabhängig davon, ob das Auftreten des unerwünschten Ereignisses mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht.
		
		Die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse waren definiert:
		- Konvulsionen
		  o *„Narrow SMQ of „convulsions“*
		- Neutropenie
		  o PT: *„neutrophil count decreased, neutropenia, white blood cell count decreased, leukopenia,*

		agranulocytosis, cyclic neutropenia, febrile neutropenia, neutropenic infection, neutropenic sepsis, neutrophil percentage decreased, band neutrophil count decreased, band neutrophil percentage decreased, and idiopathic neutropenia" - Kognitive Beeinträchtigungen und Gedächtnisstörungen o Alle PTs in MedDRA *High Level Group Term „mental impairment disorders*" - Hypertonie o *Narrow SMQ of „hypertension"* - Leberfunktionsstörung o *Narrow SMQ of „hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage related conditions"; narrow SMQ of „hepatitis, non-infectious"; and narrow SMQ of „liver related investigations, signs and symptoms"* - Ausgewählte kardiovaskuläre Ereignisse o *Narrow SMQs of „myocardial infarction", „haemorrhagic cerebrovascular conditions", and „ischemic cerebrovascular conditions", and „heart failure"* - Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) o *Narrow SMQ of „noninfectious encephalopathy/delirium"* Ein „schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis" war definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, welches: - tödlich verlief; - lebensbedrohlich war, wobei der Patient mit Auftreten des unerwünschten Ereignisses unmittelbar vom Tod bedroht war; - die Hospitalisierung oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog; - eine bleibende oder substantielle Behinderung nach sich zog oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, die üblichen Aktivitäten des alltäglichen Lebens zu verrichten; - bei Nachkommen von Personen, welche die Prüfsubstanz erhielten, zu einer angeborenen Anomalie/einem angeborenen Geburtsgebrechen führte; - Wichtige medizinische Ereignisse, die den Patienten gefährden und medizinische oder chirurgische Behandlung erfordern, um eines der darüber aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. Neben dieser Definition wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse immer als schwerwiegend eingestuft: - akutes Leberversagen - akutes Nierenversagen - akutes Lungenversagen - Agranulozytose - Anaphylaxie - eine neue primäre Malignität

		- aplastische Anämie - ein bestätigter oder vermuteter Endotoxin-Schock - bestätigte oder vermutete Übertragung von Infektionserregern durch das vermarktete Produkt - kongenitale Anomalien - Lebernekrose - maligne Hypertonie - Lungenfibrose - pulmonale Hypertonie - sklerosierende Syndrome - Krampfanfall - Torsade de pointes - toxische epidermale Nekrolyse - Kammerflimmern - Jegliche Hy´s law Fälle Die Registrierung schwerwiegender UEs begann zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur *Safety-Follow-up* Visite, d. h. 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation. Jegliches schwerwiegende unerwünschte Ereignis, welches bereits in der *Screening*-Periode auftrat, wurde in der medizinischen Vorgeschichte des CRF sowie in der Patientenakte erfasst, insofern die Patienten die Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Als Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen und nicht aufgrund der Krankheitsprogression erfolgte. Diese Unterscheidung wurde vom Prüfarzt vorgenommen und dokumentiert. Alle Todesfälle, die nicht aufgrund einer Krankheitsprogression eintraten oder nicht eine unbekannte Ursache hatten, wurden als Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse erfasst. Da das Gesamtüberleben einer der sekundären Schlüsselendpunkte darstellte, wurden alle Patienten hinsichtlich ihres Überlebensstatus bis zum eintreten des Todes nachverfolgt. Die Informationen bezüglich des Todes (z. B. Datum und primärer Grund) sollten gewonnen und dokumentiert werden. Tödliche Ereignisse (unabhängig davon, ob sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen) sollten für die Patienten bis zur *Safety-Follow-Up* Visite als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gemeldet werden. Tödliche Ereignisse, die nach dieser Zeit aufgetreten sind mussten im *Case Report Form* dokumentiert werden, erforderten jedoch keine Meldung als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Der Tod war ein Resultat eines unerwünschten Ereignisses und kein unerwünschtes Ereignis an sich. Alle gemeldeten Todesfälle sollten für die Ursache des Todes (sofern bekannt) ein unerwünschtes Ereignis beinhalten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**<u>Veränderungen bezüglich der geplanten Analyse</u>** Der ursprüngliche statistische Analyseplan (SAP), datiert auf den 29. März 2013, wurde dreimal abgeändert, um die Veränderungen der Protokolländerungen einzupflegen: am 16. Mai 2013 (Version 2), 31. Mai 2017 (Version 3) und 10. August 2017 (Version 4).

		Die entscheidenden Änderungen der geplanten Analysen basierten auf der Veränderungen, welche im Protokoll vorgenommen wurden, inklusive der Terminierung und Planung der Analyse des primären Endpunkts MFS sowie der Analysen der sekundären Endpunkte. Folgende Änderungen wurden vollzogen: - Die Terminierung der MFS-Analyse wurde auf Basis der neuesten klinischen Daten für Enzalutamid aus der Studie MDV3100-09 abgeändert. Weiterhin wurden die einzelne MFS-Analyse sowie die finale OS-Analyse auf Basis der beobachteten Ereignisraten verändert. Die einzelne MFS-Analyse sollte zu dem Zeitpunkt durchgeführt werden, wenn circa 440 Ereignisse auftraten. Alle sekundären Endpunkte sollten zu diesem Zeitpunkt hinsichtlich der Wirksamkeit bewertet werden, einschließlich der wichtigsten sekundären Endpunkte „Zeit bis zur PSA-Progression“, „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ sowie die erste Interimsanalyse des OS. Ungefähr 135 der Todesfälle wurden zum Zeitpunkt dieser Analyse erwartet. Zwei zusätzliche Interimsanalysen und die finale Analyse wurden zum Zeitpunkt, wenn sich 285, 440 und 596 Todesfällen ereigneten, geplant. Eine multiple adjustierte Inferenzprozedur würde verwendet werden, um die 2-seitige Fehlerrate 1. Art von 0,05 beizubehalten. Analysen von weiteren Wirksamkeitsendpunkten waren nicht zum Zeitpunkt der zusätzlichen Interims- und der finalen Analyse des OS geplant. Falls eine Interimsanalyse des OS statistisch signifikant wäre, würde sie als finale Analyse berichtet werden und keine weitere Analyse wird vollzogen. - Das angestrebte *Hazard Ratio* wurde auf Basis der aktuellen klinischen Daten von Enzalutamid zu nicht-metastasierten und Chemotherapie-naiven metastasierten CRPC-Patienten (Studien MDV3100-09, MDV3100-03, und 9785-CL-0222) reduziert. Basierend auf diesen neuen Daten, wurde ein Minimum an 440 Ereignissen mit einer Power von 90 % berechnet, um das angestrebte *Hazard Ratio* von 0,72, basierend auf einem zweiseitigen *log-rank*-Tests mit einem Signifikanzlevel von 0,05, zu erreichen. - Die Zielgröße an Probanden wurde reduziert, als das angestrebte *Hazard Ratio* eine geringere Anzahl an MFS-Ereignissen erforderte und weniger als die erwartete Anzahl an Patienten mit metastasiertem Karzinom eingeschlossen wurden. Insgesamt wurden letztendlich ungefähr 1.440 Patienten (960 im Enzalutamid-Arm und 480 im Placebo-Arm) eingeschlossen, inklusive des Einbezugs von 10 % an Abbrechern und „*Lost to Follow-up*“-Patienten, um 440 MFS-Ereignisse zu erreichen. - Die Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurde als wichtiger sekundärer Endpunkt eingeschlossen, die Endpunkte bezüglich der Verwendung von Opiaten (z. B. Zeit bis zur Schmerzprogression oder die Verwendung von Opiaten bei Schmerzen aufgrund des Prostatakarzinoms) wurden wegen Mangel an Daten entfernt. Die sekundären Endpunkte „Chemotherapie-freies krankheitsspezifisches Überleben“ und „Chemotherapie-freies Überleben“ wurden als ergänzende Auswertungen bezüglich des Nutzens der Behandlung hinzugefügt.

		- Anpassungen für die Multiplizität wurde für das MFS basierend auf BICR-Bewertung, die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zum Beginn der neuen antineoplastischen Therapie und das OS aktualisiert. **<u>Nicht im finalen statistischen Analyseplan präspezifizierte, zusätzliche Analysen</u>** Die gesamte Anzahl an eingenommen Kapseln und die gesamte Compliance-Rate wurde unterschiedlich kalkuliert. Um die Berechnung der gesamten Compliance-Rate konservativer einzuschätzen, wurde angenommen, dass nicht zurückgegebene Flaschen und Kapseln von nicht zurückgegebenen Flaschen nicht eingenommen wurden. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Funktionsstatus, erhoben anhand der Analyse des Globalscores des *Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate* (FACT-P), wurde als explorative Analyse vorgesehen. Zusätzliche Analysen der Sicherheitsparameter wurden durchgeführt, einschließlich der Zeit bis zum Einsetzen von späten (z. B. Auftreten des Ereignisses 181 bis 365 Tagen und 365 Tagen nach Beginn der Einnahme des Studienmedikamentes) und frühen unter Therapie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen (z. B. Auftreten des Ereignisses 1 bis 30 Tagen und 31 bis 180 Tagen nach Beginn der Einnahme des Studienmedikamentes) und *Time-to-Event*-Analysen zu unter Therapie aufgetretener unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse, wie z. B. schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse und Bluthochdruck.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie wurde *gepowert*, um den primären Endpunkt der PROSPER-Studie „Metastasen-freies Überleben“ zu bewerten. Die Fallzahlberechnung für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben“ basierte auf folgenden Kriterien: - Randomisierung im Zuteilungsverhältnis 2:1 zwischen den beiden Behandlungsarmen (Enzalutamid vs. Placebo); - Eine ungleichmäßige Zunahme von 0,25 Patienten pro Monat pro Studienzentrum, mit einem maximalen Zuwachs von 63 Patienten pro Monat; - Eine für das MFS angestrebte *Hazard Ratio* von 0,72 mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % und einer *Power* von 90 %. Anhand einer exponentiellen Modellannahme lag die geschätzte Differenz im Kaplan-Meier-Schätzer bei 9 Monaten (33 Monate Enzalutamid vs. 24 Monate Placebo). Der Median des MFS für die Placebo-Gruppe basierte auf publizierten Daten (Nelson et al. 2009). Es war geplant, insgesamt 1.305 Studienteilnehmer (870 Patienten im Enzalutamid-Behandlungsarm sowie 435 Patienten im Placebo-Arm) in die Studie zu randomisieren, um 440 MFS-Ereignisse in einem Zeitraum von 43 Monaten zu generieren, was einer Power von 90 % entspricht. Zudem wurde davon ausgegangen, dass 10 % der Patienten in der Nachbeobachtung verloren gehen („*Lost to Follow-up*“), eine metastasierte Erkrankung bei Studieneintritt aufweisen oder die Ereignisse aufgrund von erforderlichen statistischen Methoden zensiert werden, so dass 1.440 Patienten (960 Patienten im Enzalutamid-Arm und 480 im Placebo-Arm) in die Studie randomisiert werden sollten. Hinsichtlich der Multiplizität für die Wirksamkeitsanalysen war es zur Aufrechterhaltung der zweiseitigen Fehlerrate 1. Art von 0,05 notwendig,

		eine parallele Teststrategie zwischen dem OS (mit einer Fehlerrate 1. Art von 0,03) und den übrigen wichtigen sekundären Endpunkten (Zeit bis zur PSA-Progression und Zeit bis zum Beginn einer antineoplastischen Therapie; Zuteilung anhand der Fehlerrate 1. Art von 0,02) durchzuführen. Weiterhin wurde erwartet, dass circa 500 Ereignisse zur PSA-Progression (> 95 % *Power* bei einer *Hazard Ratio* von 0,60 und einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,02) und 360 Ereignisse einer neuen antineoplastischen Therapie (80 % Power; bei einer *Hazard Ratio* von 0,70 und einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,02) bis zum Zeitpunkt der Analyse des Metastasen-freien Überlebens auftreten. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des OS (z. B. nach drei Interimsanalysen) waren 590 aufgetretene Todesfälle geplant, um eine *Power* von 85 % und eine angestrebte *Hazard Ratio* von 0,77 bei einem Signifikanzniveau von 0,05 zu erreichen. Anhand der Annahme eines exponentiellen Modells lag der geschätzte Unterschied im Kaplan-Meier-Schätzer im Median bei 13,7 Monaten (59,7 Monate Enzalutamid vs. 46 Monate Placebo). Hinsichtlich der Anpassung der Muliplizität sollte, wenn die Zeit bis zur PSA-Progression oder Zeit bis zum Beginn einer antineoplastischen Therapie keine Signifikanz aufzeigten, das OS anhand eines zweiseitigen Signifikanzlevels von 0,03 getestet werden. In diesem Fall bedeuten 590 aufgetretene Todesfälle eine Power von 79 % um eine *Hazard Ratio* von 0,77 zu erreichen. Die Fallzahl und *Power* wurde mittels der *Software East 5.4 (Cytel Inc., Cambridge, MA)* durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine präspezifizierte Interimsanalyse für das sekundäre Zielkriterium Gesamtüberleben wurde bei einer ungefähren Anzahl von 135, 285 und 440Todesfällen geplant. Zum Zeitpunkt des *Cut-Offs* der Datenanalyse (28.06.2017) wurden 165 Todesfälle verzeichnet und standen für die Analyse zur Verfügung. 103 (11,0 %) Todesfälle traten in der Enzalutamid-Gruppe und 62 (13,2 %) Todesfälle in der Placebo-Gruppe auf. Die Interimsanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Vorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo (*Hazard Ratio*: 0,79; 95 %-KI: [0,58; 1,09]; p = 0,1519). Das mediane Überleben betrug 23,8 Monate in der Enzalutamid-Gruppe und 23,0 Monate in der Placebo-Gruppe.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem interaktiven Sprach-/Web-Erkennungssystem (IXRS, *interactive voice/web recognition system*) in einem Verhältnis von 2:1 Enzalutamid vs. Placebo.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Das Zuteilungsverhältnis war 2:1. 1. 160 mg Enzalutamid 2. Placebo
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	Das Personal des Studienzentrums stellte sicher, dass sich ein genehmigtes Formular für die Randomisierung in der Patientenakte befand, bevor mit der Randomisierung fortgefahren wurde. Das Personal des Studienzentrums verwendete ein interaktives Sprach-/Web-Erkennungssystem (IXRS) für jeden Patienten, um jeden Patienten nach dem Zufallsprinzip zu einer verblindeten Studienbehandlung nach Erhalt der Genehmigung durch den medizinischen Monitor (unterzeichnetes

	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Formular zur Berechtigung der Randomisierung oder E-Mail-Korrespondenz) zuzuweisen. Das IXRS wies jedem Patienten, der für die Randomisierung in Frage kam, eine Patientenidentifikationsnummer zu. Diese Nummer diente zur Identifizierung des Patienten für die Dauer der Studie. Das IXRS wies eine verblindete Studienarzneimittelflaschennummer gemäß des Randomisierungscodes an Tag 1 zu. Die zentrale Randomisierung zur Enzalutamid- oder Placebogruppe (2:1) wurde anhand folgender Faktoren stratifiziert: folgende Faktoren: - PSA-DT (< 6 Monate versus ≥ 6 Monate) - Verwendung eines auf Knochen zielgerichteten Wirkstoffes zu Studienbeginn (ja oder nein) Wenn die Verabreichung der Studienmedikamenten am Tag der Randomisierung logistisch nicht möglich war, besuchte der Patient innerhalb von 3 Tagen nach der Randomisierung die Klinik, um die erforderlichen Verfahren einzuhalten und die Behandlung zu beginnen. Tag 1 wurde definiert als der Tag der Randomisierung, unabhängig vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Studienmedikation.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels eines interaktiven Sprach- / Web-Erkennungssystems (IXRS, *interactive voice/web recognition system*). Weitere Details befinden sich im Punkt 9 der Tabelle nach CONSORT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die PROSPER-Studie war verblindet und placebokontrolliert. Alle Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren verblindet. Die Randomisierung zu einem Studienmedikaments erfolgte über IXRS. Die Studienmedikation des verblindeten Kontrollarms dieser Studie bestand aus Placebo-Kapseln (Placebo), die zu den Enzalutamid-Kapseln identisch im Aussehen waren. Zur Aufhebung der Verblindung in Notfallsituationen wurde ein dementsprechendes Verfahren in das Randomisierungssystem (IXRS) integriert. Die Aufhebung der Verblindung zur Behandlungszuteilung sollte sich in den Studienzentren nur dann ereignen, wenn das Wissen wesentlich das unmittelbare klinische Management eines Patienten in einer medizinischen Notfallsituation ändern würde. Wenn die Möglichkeit bestand, dann sollte der Prüfarzt vor Aufhebung der Verblindung der Zuteilung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe zunächst versucht haben, den „*Medical Monitor*“ zu kontaktieren. Um die Verblindung der Zuteilung zur Behandlungsgruppe eines Patienten aufzulösen, verschaffte sich der Prüfarzt Zugriff auf das Modul zur Auflösung der Verblindung innerhalb des IXRS. Der Grund für die Aufhebung der Verblindung wurde dann in den Quelldokumenten hinterlegt. Patienten, deren Zuteilung zu der Behandlungsgruppe nicht mehr

		verblindet war, erhielten keine Studienmedikation mehr. Es folgte eine Sicherheits- und Langzeit-Nachbeobachtung. Die Auflösung der Verblindung eines einzelnen Patienten konnte für die Meldung unerwarteter SUEs an bestimmte Regulierungsbehörden erfordern. Der Zugang zu diesen Informationen war streng limitiert. Gemäß der Vereinbarung des Komitees zur Überwachung der Daten und dem statistischen Analyseplan wurden einem unverblindeten Statistiker, aus der Abteilung der unabhängigen Statistiker, die gesamten Studiendaten durch den Sponsor übergeben. Der Statistiker bereitete entsprechende Tabellen je verblindeter Behandlungsgruppe auf. Das Komitee zur Überwachung der Daten überprüfte die Sicherheitsdaten der Studie, einschließlich der SUEs und Todesfälle, je verblindeter Behandlungsgruppe, alle sechs Monate. Obwohl die Daten je verblindeter Behandlungsgruppe präsentiert wurden, kann das Komitee zur Überwachung der Daten eine Auflösung der Verblindung der Behandlungsgruppe verlangen, wenn diese Informationen wesentlich dazu beitragen, über die Fortführung der Studie oder die Änderung des Protokolls eine Entscheidung zu treffen. Weitere Details befinden sich der Vereinbarung des Komitees zur Überwachung der Daten. Daneben existierte außerdem ein verblindeter, unabhängiger zentraler radiologischer Review (BICR), ein Bildgebungslabor, welches die Überprüfung der radiographischen Bildgebungen vornahm und klinische Informationen hinsichtlich der Auswertung der Metastasen innerhalb der Studie bezüglich des primären Endpunktes MFS sammelte. Details hierzu befinden sich in der Verordnung des BICR.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Kapseln zur Verabreichung an die beiden Behandlungsgruppen waren in Aussehen und Verpackung identisch. Zudem wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Metastasenfreies Überleben (MFS):</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifizierten *log-rank*-Test verglichen. Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung des MFS zu bestimmen. Mittels des 50 %-Perzentil des Kaplan-Meier wurde die mediane Metastasen-freie Überlebenszeit unter Verwendung der zweiseitigen 95 %-KI bestimmt. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Zeit bis zur PSA-Progression:</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifizierten *log-rank*-Test verglichen. Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung der PSA-Progression zu bestimmen. Mittels des 50 %-Perzentil des Kaplan-Meier wurde die mediane Zeit bis zur PSA-Progression unter Benutzung der zweiseitigen 95 %-KI bestimmt. <u>Zeit bis zum Einsatz einer antineoplastisch Therapie:</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung Zeit bis zum Einsatz einer antineoplastischen Therapie zu bestimmen. Mittels des 50 %-Perzentil des Kaplan-Meier wurde die mediane Zeit bis zum Einsatz einer

		antineoplastischen Therapie unter Benutzung der zweiseitigen 95 %-KI bestimmt. <u>Gesamtüberleben:</u> Die Analyse des Zielkriteriums Gesamtüberleben anhand vier Analysen geplant. Drei Interimsanalysen sollten nach 135, 285 und 440 berichteten Todesfällen stattfinden. Sollte die Interimsanalyse nicht zur Beendigung der Studie, aufgrund Erreichung des Endpunktes führen, war eine weitere Analyse nach 596 Todesfällen geplant. Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung des Gesamtüberlebens zu bestimmen. Mittels des 50 %-Perzentil des Kaplan-Meier wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit unter Benutzung der zweiseitigen 95 %-KI bestimmt. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI-SF):</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifizierten *log-rank*-Test verglichen. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Zeit bis zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie:</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Chemotherapie-freies- Krankheitsspezifisches Überleben:</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>Chemotherapie-freies Überleben:</u> Die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe wurden mit einem zweiseitigen stratifiziertem *log-rank*-Test verglichen. Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet. <u>PSA-Ansprechen:</u> Ein stratifizierter *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test wurde durchgeführt, um die beiden Behandlungsgruppen zu vergleichen. Die Konfidenzintervalle des besten PSA-Ansprechens wurden mit der *Clopper-Pearson*-Methode berichtet. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragebögen FACT-P, EQ-5D-5L, QLQ-PR25):</u>

		Das *Hazard Ratio* und die 95 %-KI wurden mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie PROSPER a-priori definiert : Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“: - PSA-DT (≤ 6 Monate und ≥ 6 Monate) - Gezielte Knochentherapie zu Studienbeginn (ja vs. nein) - Altersgruppe zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - ECOG-*Performance-Status* (0 oder 1) zu Studienbeginn - Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) - *Gleason Score* (≤ 7 und ≥ 8) bei Diagnose - PSA-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 und Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse): - Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre, < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre, < 85 vs. ≥ 85 Jahre) - *Body Mass Index* zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) - Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt) - Vorgeschichte einer Kardiovaskulären Erkrankung (ja vs. nein) Folgende Sensitivitätsanalysen sind für den Endpunkt Metastasen-freies Überleben durchgeführt worden: 1) Sensitivitätsanalyse: - Progression nach alternativer Therapie als ein Ereignis. MFS mit einer erweiterten Zensierung, nach einer Progression unter jeglichen Prostatakrebsbehandlungen. 2) Sensitivitätsanalyse: - Betrachtete das MFS nach Beendigung der Studienmedikation, bei welcher Tod als Progression angesehen wird. 3) Sensitivitätsanalyse: - Zensierte Patienten die eine antineoplastischen Therapie erhalten haben ohne Nachweis von Metastasen. 4) Sensitivitätsanalyse: - Analyse basierend auf Überprüfung des Prüfarztes. 5) Sensitivitätsanalyse: - Betrachtete Patienten die die Behandlung auf Grund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen haben als Progression. Folgende zeitadjustierte Analysen wurden für die Sicherheitsendpunkte aufgrund der unterschiedlichen Expositionszeit in den beiden Behandlungsgruppen durchgeführt:

		- Time-to-event Analyse - Analyse nach 100 Patientenjahren - Auftreten der UEs in den ersten 60, 180, 365 und nach 365 Tagen - Auftreten der UEs anhand von präspezifizierten Schwellenwerten von 1-30 Tage, 31-180 Tage, 181-365 Tage, und mehr als 365 Tage
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie PROSPER (Abbildung 174)
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 1.401 Patienten randomisiert, welche 2:1 auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. a) Randomisiert (entspricht der ITT-Population): - Enzalutamid: 933 - Placebo: 468 b) Behandlung erhalten (entspricht der *Safety*-Population): - Enzalutamid: 930 - Placebo: 465 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (entspricht der ITT-Population): - Enzalutamid: 933 - Placebo: 468
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss Abbildung 174.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 26. November 2013 und dem 28. Juni 2017 wurden insgesamt 1.401 Patienten in die Studie randomisiert. 933 Patienten gehörten der Enzalutamid-Gruppe an und 468 Patienten dem Vergleichsarm (Placebo). Das *Cut-Off* der Datenanalyse fand am 28. Juni 2017 statt. Nach dem *Cut-Off* der Datenanalyse oder Studienabbruch fand ungefähr 30 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation eine Sicherheits-Nachbeobachtung statt. Die Langzeit-Nachbeobachtung erfolgte alle 16 Wochen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das primäre Zielkriterium wurde erreicht. Die Studie dauert noch an, da zwei weitere Interimsanalysen sowie eine finale Analyse für das OS geplant sind. Die Nachbeobachtung der Patienten dauert noch an.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

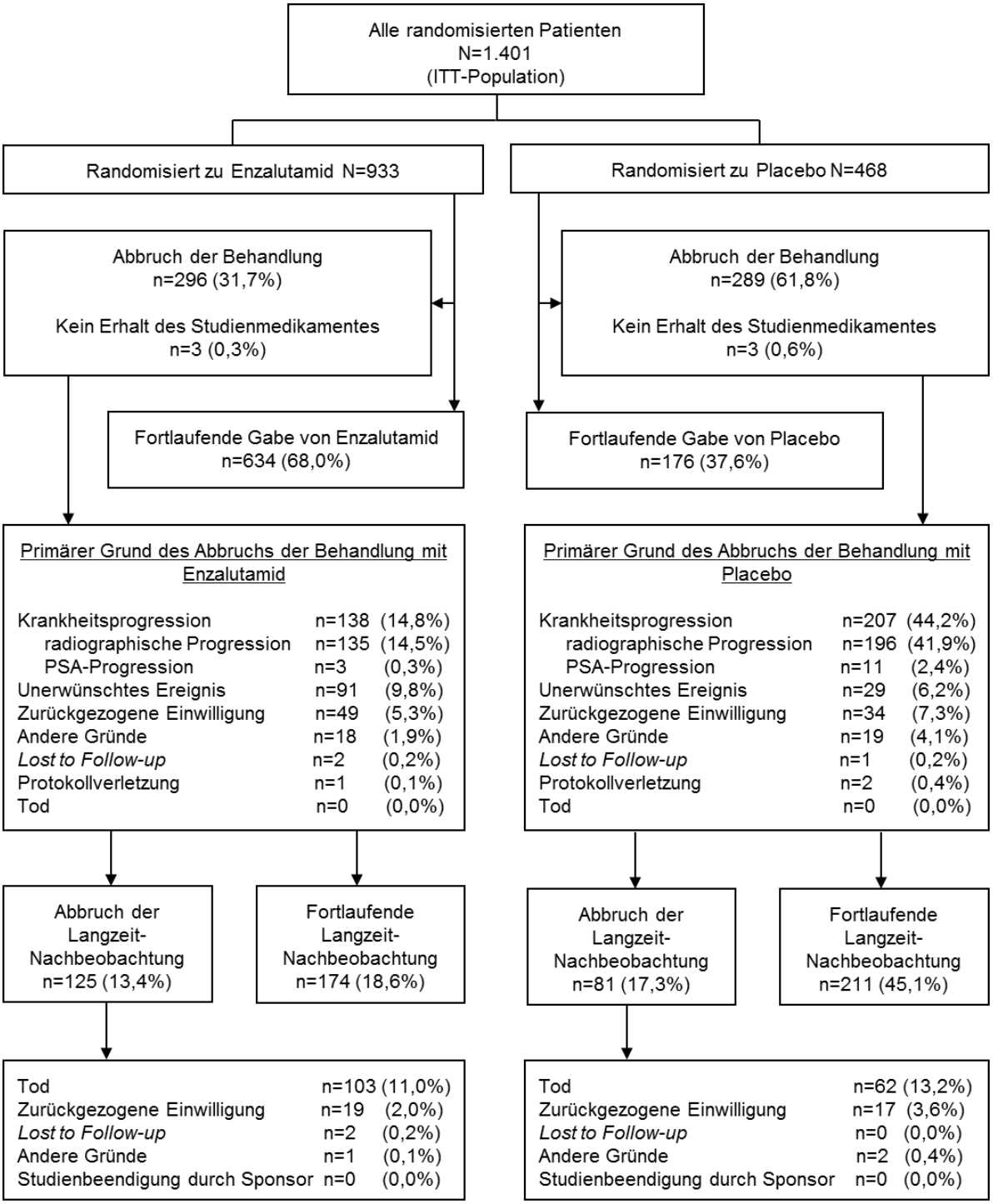

Abbildung 174: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population für die PROSPER-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PROSPER

Studie: PROSPER

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MDV3100-14 PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, Phase-III-Studie (A)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung basierte auf einem computergenerierten Randomisierungsschema in einem Verhältnis von 2:1, Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Nachdem bestätigt wurde, dass alle Einschlusskriterien erfüllt waren und der Patient gegen kein Ausschlusskriterium verstieß, wurde der Patient mittels *interactive voice/web recognition system* (IXRS) einer Behandlung zugeteilt. Das IXRS weist dem Patienten eine Nummer für das Studienmedikament entsprechend seines Randomisierungscodes, sowie einer Patienten-ID zu. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Beschreibung der Verblindung im CSR unterstreicht die doppelte Verblindung in der PROSPER-Studie, die im Rahmen dieses Dossiers betrachtet wurde.
Alle Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren verblindet. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Beschreibung der Verblindung im CSR unterstreicht die doppelte Verblindung in der PROSPER-Studie, die im Rahmen dieses Dossiers betrachtet wurde.
Alle Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren verblindet. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Patienten fand auf die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 nach erfolgter Screening-Periode sowie nach Autorisierung des Randomisierungsformulars durch den medizinischen Monitor statt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch Mitteilung über die Zuweisung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe über ein *interactive voice/web recognition system* (IXRS) gewährleistet.
Alle Patienten, Prüfärzte, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors und deren Vertreter waren verblindet, d. h. sie hatten keine Kenntnis von der jeweilig verabreichten Studienmedikation. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung waren die Enzalutamid- und Placebo-Kapseln bezüglich ihres Aussehens und ihrer Verpackung identisch. Zudem wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht.
Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Von einem möglichen Einfluss auf die Verzerrung der Ergebnisse aufgrund eines Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe in die Enzalutamid-Gruppe (*Cross-over*) kann nicht ausgegangen werden.
Unter Berücksichtigung der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, der Verblindung der Patienten, behandelnden Ärzte sowie des Sponsors, einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung und hinsichtlich des Fehlens sonstiger endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene demnach insgesamt als „niedrig“ eingestuft. (A)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: „Mortalität“ – „Gesamtüberleben“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem zählt das „Gesamtüberleben“ aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten, welcher ohne subjektive Beeinflussung durch die Patienten oder Prüfärzte erhoben werden kann. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Metastasen-freies Überleben (MFS)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Beurteilung der radiographischen Progression durch einen verblindeten, unabhängigen, zentralen Review sowie durch jeweils einen primären Prüfarzt/Radiologen minimiert eine potentielle Verzerrung. Zudem wurde bei jedem Patienten dieselbe bildgebende Methode bis zum Ende der Studie herangezogen, um eine Verzerrung aufgrund unterschiedlicher Testverfahren auszuschließen. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Metastasen-freies Überleben (MFS)“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Zeit bis zur PSA-Progression“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zur PSA Progression“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zur PSA Progression“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „PSA-Ansprechen“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „PSA-Ansprechen“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „PSA-Ansprechen“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zur Minimierung einer potenziellen Verzerrung wurden die Klassifizierungen der erhaltenen Medikationen vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank beurteilt und auch nachträgliche Änderungen waren nicht mehr erlaubt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zur Minimierung einer potenziellen Verzerrung wurden die Klassifizierungen der erhaltenen Medikationen vor Aufhebung der Verblindung der Datenbank beurteilt und auch nachträgliche Änderungen waren nicht mehr erlaubt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Zeit bis zur Schmerzprogression“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zeit bis zur Schmerzprogression“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Schmerz“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schmerz“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sowohl in der Auswertungswoche 33 als auch zum Auswertungszeitpunkt in Woche 97 betrug die Rücklaufquote über 90 % sowie der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 5 % bezogen auf die Patienten, welche je Visite noch einen Fragebogen ausfüllen konnten. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Schmerz“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Fatigue“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch die *post hoc* Definition des Endpunktes trägt nicht unmittelbar zu einer Verzerrung der Ergebnisse bei. Der Endpunkt „Fatigue“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Sowohl in der Auswertungswoche 33 als auch zum Auswertungszeitpunkt in Woche 97 betrug die Rücklaufquote über 90 % sowie der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen weniger als 5 % bezogen auf die Patienten, welche je Visite noch einen Fragebogen ausfüllen konnten. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Fatigue“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „EQ-5D VAS“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Morbidität“ – „Symptomatik anhand des EORTC QLQ PR25“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der ITT Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinsichtlich der Dimension „Inkontinenzhilfe“ muss berücksichtigt werden, dass lediglich ein geringer Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen eine Inkontinenzhilfe benötigte (Enzalutamid: 12,8 % vs. Vergleichsgruppe: 13,5 %). Basierend auf dem geringen Anteil der Patienten ist eine mögliche Verzerrung nicht auszuschließen, weshalb für die Dimension „Inkontinenzhilfe“ eine mögliche Verzerrung in Betracht gezogen wird. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatik anhand des EORTC QLQ-PR25“ wurde daher – mit Ausnahme der Dimension „Inkontinenzhilfe“ (hoch) – insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ wurde anhand der ITT Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinsichtlich der Dimension „Sexualfunktion“ muss berücksichtigt werden, dass lediglich ein geringer Anteil an Patienten in beiden Behandlungsarmen die Fragen zur Sexualfunktion beantwortet haben (Enzalutamid: 5,3 % vs. Vergleichsgruppe: 5,1 %), welche nur auszufüllen sind, wenn innerhalb der letzten vier Wochen eine sexuelle Aktivität vorlag. Basierend auf dem geringen Anteil der Patienten ist eine mögliche Verzerrung nicht auszuschließen, weshalb für die Dimension „Sexualfunktion“ ein mögliches Verzerrungspotenzial in Betracht gezogen wird.
Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert.
Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-PR25“ wurde daher – mit Ausnahme der Dimension „Sexualfunktion“ – insgesamt mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Unerwünschte Ereignisse“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UEBI)“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.
Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT)“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: „Sicherheit“ – „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über den gesamten Studienzeitraum verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

   ☒ **ja** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ wurde innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis bzw. Teildosis der Studienmedikation (Enzalutamid/Placebo) erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.395) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.401) nur um jeweils drei Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Den deutlichen Unterschieden in den Beobachtungszeiträumen (Faktor 1,6; 18,0 Monate [Enzaluatmid] vs. 11,1 Monate [Vergleichsgruppe] im Median) zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde durch Auswertung mittels *Time-to-Event*-Analyse Rechnung getragen.
Das Verzerrungspotenzial der doppelblinden Studie PROSPER wurde auf Studienebene für den Endpunkt „Zum Tod führende unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung mit der Studienmedikation aufgetreten sind“ somit als niedrig eingestuft. (A)

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe *Baseline*-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-*Follow-up*-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-*Follow-up*-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-*Follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-*Follow-up*-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: