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 metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.12.2014

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **21**
Abkürzungsverzeichnis **33**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **35**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 36
4.2 Methodik 90
4.2.1 Fragestellung 90
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 91
4.2.3 Informationsbeschaffung 94
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 94
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 94
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 96
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 97
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 97
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 100
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 100
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 100
4.2.5.3 Meta-Analysen 107
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 108
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 109
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 114
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 116
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 116
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 118
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 120
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 124
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 143
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 145
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 146
4.3.1.3.1.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ – RCT 146
4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ – RCT 150
4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ – RCT 155

4.3.1.3.1.4 Endpunkt „Schmerz“ – RCT ... 162
4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ – RCT ... 167
4.3.1.3.1.6 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – RCT ... 175
4.3.1.3.1.7 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT ... 179
4.3.1.3.1.8 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT ... 192
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 265
4.3.1.3.2.1 Interaktionstests ... 265
4.3.1.3.2.2 Endpunkt "Gesamtüberleben" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 292
4.3.1.3.2.3 Endpunkt "Radiographisch progressionsfreies Überleben" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 294
4.3.1.3.2.4 Endpunkt "Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 298
4.3.1.3.2.5 Endpunkt "Schmerz" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 312
4.3.1.3.2.6 Endpunkt "Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 313
4.3.1.3.2.7 Endpunkt "Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 315
4.3.1.3.2.8 Endpunkt "Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 317
4.3.1.3.2.9 Endpunkt "Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 319
4.3.1.3.2.10 Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 344
4.3.1.3.2.11 Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 349
4.3.1.3.2.12 Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 360
4.3.1.3.2.13 Endpunkt "Unerwünschter Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 411
4.3.1.3.2.14 Endpunkt "Schwerwiegende Unerwünschter Ereignisse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 419
4.3.1.3.2.15 Endpunkt "Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 428
4.3.1.3.2.16 Endpunkt "Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT ... 442
4.3.1.3.2.17 Im Studienbericht dargestellte a priori definierte Subgruppenanalysen ... 452
4.3.1.3.2.18 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT ... 485
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 516
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 558

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 558
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 558
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 558
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 559
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 559
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 562
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 562
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 562
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 562
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 563
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 563
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 564
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 565
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 565
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 565
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 566
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 566
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 566
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 567
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 567
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 567
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 572
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 600
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 600
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 600
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 600
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 601
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 601
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 603
4.7 Referenzliste 604
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 609
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 614
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 616
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 618
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 646
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 662

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien 37

Tabelle 4-2: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PREVAIL 44

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen aus der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen 63

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien. 91

Tabelle 4-5: Gegenüberstellung der Unterschiede in Domäne 5 der Versionen 3 und 4 des FACT-P. 105

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-12: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Arms während der Behandlung erhielten 128

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Subgruppen „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Subgruppen „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subgruppen „Region (Deutschland vs. Europa)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subgruppen „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppen „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) bei Studienbeginn (ja vs. nein)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 136

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Subgruppen „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137

Tabelle 4-20: Beobachtungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der ITT-Population für das „Gesamtüberleben“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten) 138

Tabelle 4-21: Beobachtungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der *Safety*-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten) 139

Tabelle 4-22: Behandlungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der *Safety*-Population – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (in Monaten) 140

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-27: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 148

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 151

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 152

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 157

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 162

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn) 164

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-38: Opiate zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung (inklusive kombinierter Opiate) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-39: Opiate zur Schmerzbehandlung jeglicher Grund (inklusive kombinierter Opiate) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 169

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 172

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 172

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 176

Tabelle 4-46: Anzahl Patienten mit einem skelettalen Ereignis und Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie 177

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn) 181

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „„Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-52: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn) 186

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Shift*-Tabelle für die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 13) 187

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Shift*-Tabelle für die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 25) 189

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 192

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 194

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 195

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 196

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 198

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 199

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse)..... 200

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)..... 201

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse)..... 202

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Auswertung)..... 204

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 205

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 206

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse)..... 208

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)..... 209

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse)..... 210

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs* Syndrom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 212

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs*-Syndrom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 213

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs* Syndrom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 214

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 216

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 217

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 218

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 220

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 221

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 222

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue (inklusive Asthenie)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 224

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue (inklusive Asthenie)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 225

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue (inklusive Asthenie)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 226

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 228

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 229

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 230

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 232

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 233

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 234

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 236

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 237

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 238

Tabelle 4-92: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241

Tabelle 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 241

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 243

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung nach 100 Patientenjahren) 244

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 245

Tabelle 4-97: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247

Tabelle 4-98: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 247

Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome-Analyse) 249

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 250

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 251

Tabelle 4-102: Operationalisierung von „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Tabelle 4-104: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome-Analyse) 255

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 256

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 257

Tabelle 4-107: Operationalisierung von „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Tabelle 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Tabelle 4-109: Ergebnisse für „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse) 261

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 262

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 263

Tabelle 4-112: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL für die Mortalität und Morbiditätsendpunkte 266

Tabelle 4-113: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL für die Endpunkte zur Lebensqualität 269

Tabelle 4-114: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL für die Sicherheitsendpunkte .. 272

Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 292

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 294

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 296

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 298

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 300

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 302

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event-Analyse*) 304

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Pathologische Knochenfraktur“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) .. 306

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Rückenmarkkompression“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 308

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 310

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn) 312

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event-Analyse*) 313

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event-Analyse*) 315

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 317

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 319

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 320

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 321

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 322

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 323

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 324

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 325

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 326

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25) 327

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperlichens Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 328

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 329

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 330

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 331

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25) 332

Tabelle 4-143: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 333

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25) 334

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 335

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 336

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 337

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25) 338

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 339

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 340

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 341

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 342

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25) 343

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 344

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13) 345

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25) 346

Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja vs.Nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25) 347

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25) 348

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 349

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 350

Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 351

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 352

Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 353

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 354

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 355

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 360

Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 362

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA*

Queries (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 363

Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 364

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 366

Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 367

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 370

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs* Syndrom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 372

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 374

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 375

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 376

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 377

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in

RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 378

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 379

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 380

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 381

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event Analyse*) 382

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 386

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 387

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 388

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 389

Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event Analyse*) 390

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 393

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 394

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 395

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse) 396

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event* Analyse) 397

Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 401

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 402

Tabelle 4-195: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 404

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 406

Tabelle 4-197: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zm Zeitpunkt der finalen Analyse) 407

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zm Zeitpunkt der finalen Analyse) 408

Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1–90 Tage) 411

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 412

Tabelle 4-201: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 413

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 414

Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen Ja vs. Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 415

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 419

Tabelle 4-205: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 420

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 421

Tabelle 4-207: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 422

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 423

Tabelle 4-209: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) 424

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 425

Tabelle 4-211: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 428

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 429

Tabelle 4-213: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 430

Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 431

Tabelle 4-215: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 432

Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 433

Tabelle 4-217: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 434

Tabelle 4-218: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 435

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) 436

Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) 437

Tabelle 4-221: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 442

Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage) 443

Tabelle 4-223: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 444

Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage) 445

Tabelle 4-225: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) ... 446

Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen Analyse) ... 447

Tabelle 4-227: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren) ... 448

Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse) ... 449

Tabelle 4-229: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen, aus der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL ... 490

Tabelle 4-230: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PREVAIL ... 522

Tabelle 4-231: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 559

Tabelle 4-232: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 559

Tabelle 4-233: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 560

Tabelle 4-234: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 560

Tabelle 4-235: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 561

Tabelle 4-236: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 563

Tabelle 4-237: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 563

Tabelle 4-238: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 564

Tabelle 4-239: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen ... 566

Tabelle 4-240: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PREVAIL ... 581

Tabelle 4-241: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 600

Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PREVAIL ... 646

Tabelle 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PREVAIL ... 663

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ [Medivation 2014b]..... 149

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ (Analyse nach unabhängiger zentraler Auswertung) [Medivation 2014b]..... 153

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ [Medivation 2014b]..... 158

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“ 159

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Knochenoperation“..... 159

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur“..... 160

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Rückenmarkkompression“ 160

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ 161

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ 173

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“..... 174

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ [Medivation 2014b] 178

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl“ [Medivation 2014b] 183

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“..... 197

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ 203

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Bluthochdruck“ 203

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ 207

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE Grad ≥ 3 – Nicht-pathologische Frakturen“ 207

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“ 211

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Stürze“ 211

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs Syndrom*“ 215

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE Grad ≥ 3 – *Restless Legs Syndrom*“ 215

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ 219

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE Grad ≥ 3 – Kognitive Beeinträchtigung“ 219

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ 223

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Hitzewallungen“ 223

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“ 227

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE Grad ≥ 3 – Fatigue“ 227

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerz“ 231

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Kopfschmerz“ 231

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ 235

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Angst“ 235

Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ 239

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* CTCAE Grad ≥ 3 – Gynäkomastie“ 239

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ [Medivation 2014b] 246

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ [Medivation 2014b] 252

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 258

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 264

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 293

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 293

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ . 295

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ . 295

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 297

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 297

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“ 299

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“ 299

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“ 301

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“ 301

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“ 303

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“ 303

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“ 305

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“ 305

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Pathologische Knochenfraktur“ 307

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Pathologische Knochenfraktur“ 307

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Rückenmarkkompression“ 309

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Rückenmarkkompression“ 309

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ 311

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ 311

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ 314

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ 314

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“ 316

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“ 316

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 318

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 318

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 356

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 356

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 357

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 357

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 358

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 358

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 359

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 359

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ 361

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ 361

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ 365

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ 365

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen“ 368

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen“ 368

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für

den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ 369

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ 369

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Stürze*“ 371

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Stürze*“ 371

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs* Syndrom“ ... 373

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs* Syndrom“ ... 373

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ 383

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ 383

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ 384

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ 384

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ 385

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ 385

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ 391

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ 391

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ 392

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ 392

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“ 398

Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“ 398

Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ 399

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ 399

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ 400

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ 400

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerzen“ 403

Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerzen“ 403

Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ 405

Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst 405

Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ 409

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ 409

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ 410

Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ 410

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 416

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 416

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 417

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 417

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 418

Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 418

Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ 426

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ . 426

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ 427

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ 427

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 438

Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 438

Abbildung 121: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 439

Abbildung 122: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 439

Abbildung 123: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 440

Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 440

Abbildung 125: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 441

Abbildung 126: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 441

Abbildung 127: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 450

Abbildung 128: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 450

Abbildung 129: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 451

Abbildung 130: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 451

Abbildung 131: Forest-Plot der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 453

Abbildung 132: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*ECOG Performance Status*) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 454
Abbildung 133: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 454
Abbildung 134: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 455
Abbildung 135: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Gleason-Score*) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 456
Abbildung 136: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Progressionstyp zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 456
Abbildung 137: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Viszerale Erkrankung) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 457
Abbildung 138: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 457
Abbildung 139: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (LDH Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 458
Abbildung 140: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Hämoglobin Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 458
Abbildung 141: Forest-Plot der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 460
Abbildung 142: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*ECOG Performance Status*) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“..... 461
Abbildung 143: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 461
Abbildung 144: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 462
Abbildung 145: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Gleason-Score*) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 463
Abbildung 146: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Progressionstyp zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 463
Abbildung 147: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Viszerale Erkrankung) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 464
Abbildung 148: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 464
Abbildung 149: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (LDH Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 465
Abbildung 150: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Hämoglobin Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 465

Abbildung 151: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Bisphosphonat oder Denosumab Gebrauch zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 466

Abbildung 152: Forest-Plot der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“ 468

Abbildung 153: Forest-Plot der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ 470

Abbildung 154: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum 1-90 Tage; 1-180 Tage, 1-365 Tage und Total) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 471

Abbildung 155: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 472

Abbildung 156: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 472

Abbildung 157: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 473

Abbildung 158: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (BMI zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 473

Abbildung 159: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 474

Abbildung 160: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 474

Abbildung 161: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum 1-90 Tage; 1-180 Tage,1-365 Tage und Total) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 475

Abbildung 162: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ . 476

Abbildung 163: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ . 476

Abbildung 164: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ . 477

Abbildung 165: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (BMI zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 477

Abbildung 166: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 478

Abbildung 167: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 478

Abbildung 168: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum 1-90 Tage; 1-180 Tage,1-365 Tage und Total) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 479

Abbildung 169: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 480

Abbildung 170: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 480

Abbildung 171: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 481

Abbildung 172: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (BMI zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 481

Abbildung 173: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 482

Abbildung 174: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 482

Abbildung 175: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 483

Abbildung 176: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 484

Abbildung 177: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ 484

Abbildung 178: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nach Ländern. 570

Abbildung 179: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ nach Ländern. 571

Abbildung 180: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population zum Zeitpunkt des *data cut off* Datums (16. September 2013) 661

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
ARR	Absolute Risikoreduktion
BMI	*Body Mass Index*
BPI	*Brief Pain Inventory*
CMC	*Clinically Meaningful Changes*
CONSORT	*Consolidated Standards of Reporting Trials*
CSR	*Clinical Study Report*
CT	Computertomographie
CTCAE	*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	*Eastern Cooperative Oncology Group*
EMA	*European Medicines Agency*
EQ-5D	*European Quality of Life Five-Domain Scale*
EU-CTR	*EU Clinical Trials Register*
FACT-G	*Functional Assessment of Cancer Therapy - General*
FACT-P	*Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate*
FDA	*Food and Drug Administration*
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	*Hazard Ratio*
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	*Intention to treat*
IVRS/IWRS	*Interactive voice response system / interactive web response system*
KI	Konfidenzintervall
KIs	Schwellenwert für die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
Max	Maximum
Min	Minimum
MTC	*Mixed Treatment Comparison*

n.e.	Nicht erreicht
OR	*Odds Ratio*
PFS	Progressionsfreies Überleben
PCWG2	*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*
PSA	Prostataspezifisches Antigen
RCT	*Randomized Controlled Trial*
RECIST	*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*
rPFS	Radiographisch progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
SAP	*Statistical Analysis Plan*
SD	*Standard Deviation*
SF	*Short Form*
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	*Standardized Mean Difference*
SmPC	*Summary of Product Characteristics*
SMQs	*Standardised MedDRA Queries*
STE	*Surrogate Threshold Effects*
STROBE	*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TNM	*Tumor / Nodes / Metastases*
TREND	*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	*Visual Analogue Scale*
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 metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Enzalutamid (Xtandi) erhielt seine Erstzulassung am 21.06.2013 im Anwendungsgebiet des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. Das bereits abgeschlossene Verfahren zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Vorgangsnummer: 2013-09-01-D-073) stellt keinen Gegenstand des vorliegenden Dossiers dar.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Zusatznutzen von Enzalutamid + Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation anhand der Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte zu bewerten. Die Bewertung erfolgt für die Zulassungspopulation unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener Subgruppenanalysen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird im vorliegenden Dossier das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation herangezogen.

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 das *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*), sowie in bibliografischen Datenbanken (*MEDLINE*®, *Embase*®, *Embase*® *Alert* und *Cochrane*) durchgeführt. Zudem wurden alle von Astellas 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 metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinoms mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, identifiziert. Zusätzlich zu den im

vollständigen Studienbericht präsentierten Analysen wurden weitere Analysen durchgeführt, um den Anforderungen der Verfahrensordnung zu entsprechen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation
E4	Vergleichstherapie	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Gesamtüberleben **Morbidität** • Radiographisch progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation • Schmerz • Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie • Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie **Lebensqualität** • FACT-P • EQ-5D **Sicherheit**: • Unerwünschte Ereignisse (gesamt) (UE) • Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) • Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium		

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

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Phase-III-Studie wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der einzelnen Endpunkte anhand der Vorgaben des 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 durch Diskussion aufgelöst.

Für dichotome Endpunkte wurden das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) über die gesamte Studiendauer angegeben. Um eine Vergleichbarkeit der Studienarme zu gewährleisten, werden ergänzende Datenauswertungen für die Zeitabschnitte 1-90 Tage und 1-180 Tage präsentiert.

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.

Für kontinuierliche Variablen wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (*Standardized Mean Difference* (SMD)) berechnet.

Außerdem wurden für die Sicherheitsendpunkte ergänzend Analysen der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahre sowie die daraus resultierenden *Rate Ratios* dargestellt.

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte auf der Ebene der Zulassungspopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die Subgruppen „Alter“, „Region“, „*Gleason-Score*“, „viszerale Erkrankungen (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings“ und „Knochenmetastasen“. Möglicherweise variierende Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen wurden mittels Interaktionstests bewertet. Im Fall eines Hinweises auf ($p \leq 0{,}2$) oder eines Beleges für ($p \leq 0{,}05$) eine Interaktion erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen in diesem Modul 4.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte in Anlehnung an die Allgemeinen Methoden Version 4.1 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28.11.2013. 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.

Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Enzalutamid eine direkt vergleichende randomisiert kontrollierte Studie (PREVAIL) vorliegt, ist die Durchführung eines indirekten Vergleiches nicht erforderlich. Da nur eine Studie für die Nutzenbewertung zur Verfügung steht, wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die PREVAIL-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 metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Die Patienten in beiden Studienarmen behielten neben der Therapie mittels Enzalutamid bzw. Placebo die bestehende konventionelle Androgendeprivation bei. Das Zuteilungsverhältnis auf die Enzalutamid- bzw. Vergleichsgruppe betrug 1:1 (872 Patienten in der Enzalutamidgruppe vs. 845 Patienten in der Vergleichsgruppe).

Für die Hauptanalyse zum „Gesamtüberleben“ wurde eine Anzahl von 765 Todesereignissen festgelegt. Mit Erreichen eines signifikanten Ergebnisses zur Interimanalyse, welche nach 516 Todesereignissen durchgeführt wurde, wurde die Studie vorzeitig entblindet. Die Interimsanalyse stellt somit die finale Analyse dar. Die Studie wurde in 22 Ländern durchgeführt.

Primäre Zielkriterien waren das „Gesamtüberleben“ sowie das „radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS)“.

Daneben wurden die patientenrelevanten Endpunkte „Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikation“, „Schmerz“, „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „Lebensqualität“ und „Sicherheit“ erfasst.

Das Verzerrungspotential der Studie wurde 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, statistischen Signifikanz, Datenqualität und Konsistenz der Ergebnisse entsprach die Studie den Anforderungen der *European Medicines Agency* (EMA) an eine pivotale Studie, was die EMA durch die Erteilung der Zulassung bestätigte. Auf die Anwendung dieser Kriterien wird auch vom IQWiG in deren „Allgemeinen Methoden“ 4.1 vom 28.11.2013 verwiesen. Im vorliegenden Dossier wurde die PREVAIL-Studie deshalb zur Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen herangezogen.

Im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation erwies sich die Behandlung mit Enzalutamid auf Studienpopulationsebene bezüglich der Endpunkte „Gesamtüberleben“, „radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“, „Schmerz“, „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „Unerwünschte Ereignisse“„Unerwünschte Ereignisse nach *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Grad ≥ 3“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbruch aufgrund

unerwünschter Ereignisse“ und hinsichtlich „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ als die statistisch signifikant überlegene Therapie:

Für das „Gesamtüberleben“ konnte für Patienten unter der Behandlung mit Enzalutamid ein erheblicher Überlebensvorteil gegenüber den Patienten in der Vergleichsgruppe erzielt werden. Das Mortalitätsrisiko wurde durch Enzalutamid um 29 % reduziert. Die *Hazard Ratio* betrug 0,71 (95 %-KI [0,60; 0,84], p < 0,0001).

Die mediane Zeit für das „radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS)“ wurde in der Enzalutamid-Gruppe noch nicht erreicht und betrug in der Vergleichsgruppe 3,9 Monate (Enzalutamid: (95 %-KI [13,8; n.e.]; Vergleichsgruppe: (95 %-KI [3,7; 5,4]). Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,19 (95 %-KI [0,15; 0,23], p < 0,0001)) als die signifikant überlegene Therapie.

Für die Veränderung der „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl“ in Woche 13 (SMD: 0,28 (95 %-KI [0,18; 0,39]), p < 0,0001) und Woche 25 (SMD: 0,22 (95 %-KI [0,10; 0,35]), p = 0,0006) gegenüber Studienbeginn ergab sich im Rahmen der kontinuierlichen Datenauswertung ein Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Diese Ergebnisse wurden durch die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ gestützt. Bei der Betrachtung der Veränderung in Woche 13 und 25 gegenüber Studienbeginn zeigte sich hier ebenfalls ein Vorteil für Enzalutamid, wobei die SMD für den Unterschied zwischen den Therapiegruppen in der 13. Woche 0,23 (95 %-KI [0,13; 0,34], p < 0,0001) und in der 25. Woche 0,15 (95 %-KI [0,02; 0,28], p = 0,02) betrug.

Die „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ betrug für Patienten in der Enzalutamid-Gruppe 31,1 Monate (95 %-KI [29,5; n.e.]) und in der Vergleichsgruppe 31,3 Monate (95%-KI [23,9; n.e.]). Das Risiko einer skelettbezogenen Komplikation war unter einer Behandlung mit Enzalutamid um 28 % signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe (HR = 0,72, 95 %-KI [0,61; 0,84], p < 0,0001).

Bezüglich der Veränderung der „mittleren Schmerzintensität (*mean pain intensity*)“ zeigte sich in Woche 13 mit einer SMD von -0,34 (95 %-KI [-0,44; -0,23], p < 0,0001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe.

Auch hinsichtlich der „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ profitierten die Patienten von einer Enzalutamid-Therapie. Bei Betrachtung der Opiatgabe zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung wurde der Median in der Enzalutamid-Gruppe nicht erreicht (95 %-KI [n.e.; n.e.]). In der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung betrug er 21,8 Monate (95 %-KI [18,9; n.e.]). Die *Hazard Ratio* wies einen Wert von 0,56 (95 %-KI [0,47; 0,67], p < 0,0001) zugunsten der Enzalutamid-Gruppe auf. Dieses Ergebnis wurde ebenso in der Auswertung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“ bestätigt. Während der Median für diesen Endpunkt in der Enzalutamid-Gruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht erreicht war (95 %-KI [22,5; n.e.]), betrug er in der Vergleichsgruppe 15,7 Monate (95 %-KI [12,1; 21,5]). Die *Hazard Ratio* lag hier bei einem Wert von 0,57 (95 %-KI [0,49; 0,67], p < 0,0001).

Die „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ betrug für Patienten in der Enzalutamid-Gruppe 28,0 Monate (95 %-KI [25,8; n.e.]). Damit begann eine zytotoxische Chemotherapie 17,2 Monate später als bei Patienten im Vergleichsarm (10,8 Monate (95 %-KI [9,7; 12,2]). Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,35 (95 %-KI [0,30; 0,40], p < 0,0001) als die statistisch signifikant überlegene Therapie.

Die Auswertung des Sicherheitsendpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ standardisiert auf 100 Patientenjahre und unter Einbeziehung der Behandlungsdauer, zeigte mit einer *Rate Ratio* von 0,49 (95 %-KI [0,46; 0,53], p < 0,0001) eine statistisch signifikante Überlegenheit der Enzalutamid-Gruppe.

Eine Behandlung mit Enzalutamid senkte das Risiko um 7 % in den ersten 90 Tagen (-0,07 (95 %-KI [-0,11; -0,04], p < 0,0001) und um 9 % in den ersten 180 Tagen (-0,09 (95 %-KI [-0,13; -0,05], p < 0,0001), ein „Unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3“ zu erleiden. Dieses Ergebnis konnte zudem auf Ebene des Relativen Risikos (1-90 Tage: 0,64 (95 %-KI [0,51; 0,79], p < 0,0001; 1-180 Tage: 0,69 (95 %-KI [0,58; 0,81], p < 0,0001) und des *Odds Ratios* (1-90 Tage: 0,58 (95 %-KI [0,45; 0,76], p < 0,0001; 1-180 Tage: 0,61 (95 %-KI [0,49; 0,76], p < 0,0001) bestätigt werden. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Enzalutamid-Gruppe konnte auch zum Zeitpunkt der finalen Analyse mittels Zeitadjustierung nachgewiesen werden (Rate Ratio: 0,55 (95 %-KI [0,46; 0,65], p < 0,0001)). Ein „Unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3“ trat im Enzalutamid-Arm (22,3 Monate (95 %-KI [19,0 28,3]) neun Monate später als im Vergleichsarm (13,3 Monate (95 %-KI [11,1; 18,2]) erstmals auf. Die *Hazard Ratio* lag bei einem Wert von 0,66 (95 %-KI [0,57; 0,84], p < 0,0001). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid zeigte sich auch in der auf 100 Patientenjahre adjustierten Auswertung (*Rate Ratio*: 0,55 (95 %-KI [0,46; 0,65], p < 0,0001).

In der vorliegenden Studie zum Vergleich von Enzalutamid vs. Placebo ist das Risiko „Schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ sowohl in den ersten 90 Tagen (ARR: -0,07 (95 %-KI [-0,10; -0,04], p < 0,0001)) als auch in den ersten 180 Tagen (ARR: -0,07 (95 %-KI [-0,11; -0,04], p < 0,0001)) um 7 % reduziert. Das Relative Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, weist mit einem Wert von 0,48 (95 %-KI: [0,35; 0,64]; p < 0,0001; 1-90 Tage) und 0,64 (95 %-KI: [0,52; 0,80]; p < 0,0001; 1-180 Tage) einen signifikanten Vorteil für Patienten in der Enzalutamid-Gruppe auf. Das *Odds Ratio* betrug 0,44 (95 %-KI: [0,32; 0,61]; p < 0,0001; 1-90 Tage) und 0,59 (95 %-KI: [0,46; 0,77]; p < 0,0001; 1-180 Tage). Der Vorteil von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe konnte zum Zeitpunkt der finalen Analyse anhand des *Rate Ratio* von 0,57 (95 %-KI: [0,46; 0,70]; p < 0,0001) und der *Hazard Ratio* 0,63 (95 %-KI: [0,53; 0,76]; p < 0,0001) bestätigt werden.

Der Vorteil von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe in Bezug auf die Sicherheit schlägt sich auch bei den Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse durchweg bei allen Analysen nieder. So brachen lediglich 3,0 % (26/871) der Enzalutamid-Patienten gegenüber 13,7 % (116/844) der Patienten in der Vergleichsgruppe in den ersten 90 Tagen und 6,3 % (55/871) gegenüber 20,3 % (171/844) in den ersten 180 Tagen die Therapie

vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (1-90 Tage: RR: 0,22 (95 %-KI: [0,14; 0,33]); p < 0,0001; OR: 0,19 (95 %-KI: [0,13; 0,30]); p < 0,0001; ARR: -0,11 (95 %-KI: [-0,13; -0,08]); p < 0,0001) (1-180 Tage: RR: 0,31 (95 %-KI: [0,23; 0,42]); p < 0,0001; OR: 0,27 (95 %-KI: [0,19; 0,37]); p < 0,0001; ARR: -0,14 (95 %-KI: [-0,17; -0,11]); p < 0,0001). Der Unterschied ist statistisch signifikant und zeigt sich trotz unterschiedlich langer Behandlungsdauer auch zum Zeitpunkt der finalen Analyse (RR: 0,66 (95 %-KI: [0,56; 0,80]); p < 0,0001; OR: 0,60 (95 %-KI: [0,47; 0,75]); p < 0,0001; ARR: -0,09 (95 %-KI: [-0,13; -0,05]); p < 0,0001). Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,35 (95 %-KI: [0,28; 0,44]; p < 0,0001) und einem *Rate Ratio* von 0,31 (95 %-KI: [0,23; 0,43]; p < 0,0001) als die signifikant überlegene Therapie.

Die Auswertung des Sicherheitsendpunkts „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zeigte mit einer *Hazard Ratio* von 0,56 (95 %-KI [0,34; 0,92], p = 0,02) eine statistisch signifikante geringe Überlegenheit zugunsten der Enzalutamid-Gruppe.

Die weiteren Auswertungen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden mittels Subgruppenanalysen näher untersucht. Für mögliche Effektmodifikatoren wurden dazu Interaktionstests durchgeführt. Beim Auftreten von Hinweisen auf oder Belegen für eine Interaktion werden die Subgruppenergebnisse im Detail im vorliegenden Modul 4 berichtet.

Für den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ fand sich für die Subgruppe „Alter“ ein Hinweis auf eine Interaktion (p = 0,17) (Tabelle 4-229). Es zeigte sich in beiden Subgruppen ein gleichgerichtet positiver Effekt zugunsten von Enzalutamid - das Gesamtüberleben war unter Enzalutamid signifikant verlängert.

Während der signifikante Vorteil von Enzalutamid auf Studienpopulationsebene für das „radiographische progressionsfreie Überleben“ und der „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ über alle Subgruppen hinweg gezeigt werden konnte, profitierten von einer Enzalutamid-Behandlung bezüglich einer „Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ vor allem Patienten, welche einen *Gleason-Score* ≥ 8 aufwiesen. Der Vorteil für Patienten mit einem *Gleason-Score* ≤ 7 ist nicht signifikant. Innerhalb der Kategorie „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ zeigte sich der signifikante Vorteil von Enzalutamid auf Studienpopulationsebene sowie für die Subgruppe Alter. Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“ zeigten sich ebenfalls auf Studienebene sowie für die Subgruppe Alter signifikante Unterschiede zugunste von Enzalutamid.

Die Subgruppenanalysen zu den Lebensqualitätsendpunkten ergaben, dass die auf Studienpopulationsebene erzielten Ergebnisse für die Veränderung der Gesamtpunktzahl in Woche 13 und 25 gegenüber Studienbeginn durch die betrachteten Subgruppenmerkmale nicht wesentlich beeinflusst wurden. Die Subgruppenanalysen des FACT-P und FACT-G waren im Vergleich zur Vergleichsgruppe signifikant vorteilhaft für Enzalutamid, waren aber

bei Patienten aus Europa, Deutschland, bei Patienten mit einem *Gleason-Score* ≥ 8 und mit Knochenmetastasen statistisch irrelevant. Der signifikante Vorteil von Enzalutamid gegenüber Vergleichsgruppe für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ auf Studienpopulationsebene zeigte sich in den Subgruppen Nicht-Europa in Woche 13 und 25 sowie für Patienten mit und ohne eine viszerale Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings sowie für Patienten mit Knochenmetastasen in Woche 25 nicht mehr.

Bei der Analyse der Sicherheitsparameter ergaben sich für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ keine Veränderungen bezüglich der Ergebnisse auf Studienpopulationsebene. Für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ zeigte sich in der Enzalutamid-Gruppe kein signifikanter Vorteil mehr gegenüber der Vergleichsgruppe für Patienten ohne Knochenmetastasen (1-90 Tage) und für Patienten mit einer viszeralen Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings (1-180 Tage) sowie einen stärker ausgeprägten signifikanten Vorteil für Patienten aus Deutschland gegenüber denen aus Europa (1-180 Tage). Ähnliche Interaktionen waren auch für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zu verzeichnen. Ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Enzalutamid war ebenfalls in der Subgruppe „Knochenmetastasen (ja)“ zu sehen. Zudem war der Vorteil für Patienten, die nicht aus Europa stammten, in den ersten 90 Tagen etwas schwächer ausgeprägt, bis letztlich dieser nach 180 Tagen keine Signifikanz mehr aufwies. Für den Endpunkt „Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ waren die Ergebnisse auf Studienpopulationsebene mit Ausnahme der Patienten ohne Knochenmetastasen auf alle Subgruppen übertragbar.

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

Tabelle 4-2: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PREVAIL

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität						
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	32,4 [30,1; n.e.]	845	30,2 [28,0; n.e.]	0,71 [0,60; 0,84]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 0,85 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Morbidität						
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Radiographisch progressionsfreies Überleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
832	n.e. [13,8; n.e.]	801	3,9 [3,7; 5,4]	0,19 [0,15; 0,23]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	31,1 [29,5; n.e.]	845	31,3 [23,9; n.e.]	0,72 [0,61; 0,84]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, des Zusatznutzens**
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI],**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [31,1; n.e.]	845	31,3 [31,3; n.e.]	0,69 [0,57; 0,84]	0,0003	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zur Knochenoperation zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,35; 1,88]	0,63	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	1,00 [0,63; 1,61]	0,98	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zur Rückenmarkkompression zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	0,79 [0,51; 1,22]	0,28	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, des Zusatznutzens
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	0,45 [0,25; 0,83]	0,01	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Schmerz (BPI-SF)						
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Mittlere Schmerzintensität (mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 13						
763	Studienbeginn: 0,75 (0,98) in Woche 13: 0,96 (1,46)	604	Studienbeginn: 0,69 (0,96) in Woche 13: 1,36 (1,61)	-0,34 [-0,44; -0,23]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Mittlere Schmerzintensität (mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 25						
698	Studienbeginn: 0,75 (0,98) in Woche 25: 1,02 (1,52)	358	Studienbeginn: 0,69 (0,96) in Woche 25: 1,17 (1,60)	-0,19 [-0,32; -0,06]	0,004	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 13						
770	Studienbeginn: 1,03 (1,32) in Woche 13: 1,42 (2,07)	611	Studienbeginn: 0,98 (1,28) in Woche 13: 1,95 (2,28)	-0,30 [-0,40; -0,19]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 25						
705	Studienbeginn: 1,03 (1,32) in Woche 25: 1,47 (2,11)	360	Studienbeginn: 0,98 (1,28) in Woche 25: 1,70 (2,30)	-0,16 [-0,29; -0,04]	0,01	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 13						
734	Studienbeginn: 0,72 (1,22) in Woche 13: 1,02 (1,72)	589	Studienbeginn: 0,64 (1,16) in Woche 13: 1,34 (1,90)	-0,27 [-0,37; -0,16]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 25						
674	Studienbeginn: 0,72 (1,22) in Woche 25: 0,99 (1,68)	344	Studienbeginn: 0,64 (1,16) in Woche 25: 1,17 (1,82)	-0,22 [-0,35; -0,09]	0,0009	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität						
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt) zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	21,8 [18,9; n.e.]	0,56 [0,47; 0,67]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund) zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [22,5; n.e.]	845	15,7 [12,1; 21,5]	0,57 [0,49; 0,67]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	28,0 [25,8; n.e.]	845	10,8 [9,7; 12,2]	0,35 [0,30; 0,40]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
***Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl* in Woche 13**						
773	Studienbeginn: 119,59 (17,78) in Woche 13: 119,52 (19,32)	605	Studienbeginn: 119,41 (17,92) in Woche 13: 115,89 (20,47)	0,28 [0,18; 0,39]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 25						
711	Studienbeginn: 119,59 (17,78) in Woche 25: 120,22 (19,23)	350	Studienbeginn: 119,41 (17,92) in Woche 25: 116,10 (19,92)	0,22 [0,10; 0,35]	0,0006	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 13						
788	Studienbeginn: 85,42 (13,48) in Woche 13: 85,30 (14,45)	615	Studienbeginn: 85,32 (13,37) in Woche 13: 82,87 (15,05)	0,24 [0,13; 0,34]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 25						
725	Studienbeginn: 85,42 (13,48) in Woche 25: 85,76 (14,29)	356	Studienbeginn: 85,32 (13,37) in Woche 25: 82,94 (14,57)	0,22 [0,09; 0,34]	0,0008	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 13						
811	Studienbeginn: 24,83 (3,36) in Woche 13: 23,75 (4,39)	632	Studienbeginn: 24,77 (3,48) in Woche 13: 23,17 (4,75)	0,15 [0,05; 0,26]	0,004	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 25						
743	Studienbeginn: 24,83 (3,36) in Woche 25: 23,84 (4,32)	363	Studienbeginn: 24,77 (3,48) in Woche 25: 23,58 (4,24)	0,06 [-0,07; 0,18]	0,37	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 13						
806	Studienbeginn: 21,22 (6,01) in Woche 13: 21,66 (5,88)	631	Studienbeginn: 21,63 (5,82) in Woche 13: 21,57 (5,52)	0,07 [-0,03; 0,18]	0,18	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 25						
736	Studienbeginn: 21,22 (6,01) in Woche 25: 21,89 (5,40)	364	Studienbeginn: 21,63 (5,82) in Woche 25: 21,25 (5,64)	0,09 [-0,03; 0,22]	0,15	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 13						
799	Studienbeginn: 18,52 (3,81) in Woche 13: 19,39 (3,81)	626	Studienbeginn: 18,20 (4,07) in Woche 13: 18,40 (4,06)	0,23 [0,12; 0,33]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 25						
736	Studienbeginn: 18,52 (3,81) in Woche 25: 19,45 (3,73)	360	Studienbeginn: 18,20 (4,07) in Woche 25: 18,41 (4,18)	0,29 [0,16; 0,42]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 13						
802	Studienbeginn: 20,75 (5,67) in Woche 13: 20,52 (5,90)	627	Studienbeginn: 20,68 (5,69) in Woche 13: 19,64 (5,80)	0,20 [0,09; 0,30]	0,0002	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 25						
738	Studienbeginn: 20,75 (5,67) in Woche 25: 20,59 (5,71)	359	Studienbeginn: 20,68 (5,69) in Woche 25: 19,72 (5,74)	0,18 [0,05; 0,30]	0,006	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom-Subskala in Woche 13						
798	Studienbeginn: 34,22 (6,09) in Woche 13: 34,27 (6,53)	628	Studienbeginn: 34,04 (6,24) in Woche 13: 32,94 (7,00)	0,26 [0,16; 0,36]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom-Subskala in Woche 25						
735	Studienbeginn: 34,22 (6,09) in Woche 25: 34,43 (6,54)	362	Studienbeginn: 34,04 (6,24) in Woche 25: 33,22 (6,93)	0,15 [0,02; 0,27]	0,02	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 13						
759	Studienbeginn: 77,15 (16,74) in Woche 25: 77,51 (15,99)	585	Studienbeginn: 75,94 (17,53) in Woche 25: 72,87 (18,38)	0,23 [0,13; 0,34]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 25						
704	Studienbeginn: 77,15 (16,74) in Woche 25: 77,67 (16,46)	344	Studienbeginn: 75,94 (17,53) in Woche 25: 74,10 (17,47)	0,15 [0,02; 0,28]	0,02	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	720 (82,7)	844	718 (85,1)	0,97 [0,93; 1,01] 0,84 [0,65; 1,08] -0,02 [-0,06; 0,01]	0,18 0,18 0,18	Endpunktkategorie: Nebenwirkungen KIs < 0,90 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
1-180 Tage						
871	791 (90,8)	844	768 (91,0)	1,00 [0,97; 1,03] 0,98 [0,70; 1,36] -0,00 [-0,03; 0,03]	0,90 0,90 0,90	Endpunktkategorie: Nebenwirkungen KIs < 0,90 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	844 (96,9)	844	787 (93,2)	1,04 [1,02; 1,06] 2,26 [1,42; 3,62] 0,04 [0,02; 0,06]	0,0005 0,0006 0,0005	Endpunktkategorie: Nebenwirkungen KIs < 0,90 größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	71,5 [67,8; 75,5]	844	145,3 [137,4; 153,7]	0,49 [0,46; 0,53]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Nebenwirkungen KIs < 0,80 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	0,79 [0,62; 0,89]	844	0,76 [0,66; 0,89]	0,97 [0,87; 1,07]	0,49	Endpunktkategorie Nebenwirkungen KIs < 0,90 größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	114 (13,1)	844	173 (20,5)	0,64 [0,51; 0,79] 0,58 [0,45; 0,76] -0,07 [-0,11; -0,04]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren SchadenAusmaß: beträchtlich
1-180 Tage						
871	178 (20,4)	844	251 (29,7)	0,69 [0,58; 0,81] 0,61 [0,49; 0,76] -0,09 [-0,13; -0,05]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	374 (42,9)	844	313 (37,1)	1,16 [1,03; 1,30] 1,28 [1,05; 1,55] 0,06 [0,01; 0,10]	0,01 0,01 0,01	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 Beleg für einen größeren Schaden Ausmaß: gering

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	31,7 [28,2; 35,7]	844	57,8 [50,8; 65,7]	0,55 [0,46; 0,65]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	22,3 [19,0; 28,3]	844	13,3 [11,1; 18,2]	0,66 [0,57; 0,77]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	57 (6,5)	844	116 (13,7)	0,48 [0,35; 0,64] 0,44 [0,32; 0,61] -0,07 [-0,10; -0,04]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
1-180 Tage						
871	111 (12,7)	844	167 (19,8)	0,64 [0,52; 0,80] 0,59 [0,46; 0,77] -0,07 [-0,11; -0,04]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	279 (32,0)	844	226 (26,8)	1,20 [1,03; 1,39] 1,29 [1,05; 1,59] 0,05 [0,01; 0,10]	0,02 0,02 0,02	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 Beleg für einen größeren Schaden Ausmaß: gering

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	23,6 [20,5; 27,3]	844	41,7 [35,5; 49,0]	0,57 [0,46; 0,70]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	n.e. [28,3; n.e.]	844	23,3 [16,10; n.e.]	0,63 [0,53; 0,76]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	26 (3,0)	844	116 (13,7)	0,22 [0,14; 0,33] 0,19 [0,13; 0,30] -0,11 [-0,13; -0,08]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
1-180 Tage						
871	55 (6,3)	844	171 (20,3)	0,31 [0,23; 0,42] 0,27 [0,19; 0,37] -0,14 [-0,17; -0,11]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	148 (17,0)	844	216 (25,6)	0,66 [0,55; 0,80] 0,60 [0,47; 0,75] -0,09 [-0,13; -0,05]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	12,5 [9,9; 15,8]	844	39,9 [32,9; 48,4]	0,31 [0,23; 0,43]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [21,1; n.e.]	0,35 [0,28; 0,44]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	8 (0,9)	844	8 (0,9)	0,97 [0,37; 2,57] 0,97 [0,36; 2,59] -0,00 [-0,01; 0,01]	0,95 0,95 0,95	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
1-180 Tage						
871	16 (1,8)	844	21 (2,5)	0,74 [0,39; 1,41] 0,73 [0,38; 1,42] -0,01 [-0,02; -0,01]	0,36 0,36 0,35	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	37 (4,2)	844	32 (3,8)	1,12 [0,71; 1,78] 1,13 [0,70; 1,83] 0,00 [-0,01; 0,02]	0,63 0,63 0,63	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	3,1 [1,8; 5,5]	844	5,9 [3,2; 10,8]	0,53 [0,23; 1,22]	0,13	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,56 [0,34; 0,92]	0,02	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: gering

a: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Enzalutamid-Arm: 1180,1 Jahre
b: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Vergleichsarm: 541,6 Jahre
ADT = Androgendeprivationstherapie; ARR = Absolute Risikoreduktion; CTCAE = *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten in der Auswertung; n. e. = nicht erreicht; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; SMD = *Standardized Mean Difference*

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen aus der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Gesamtüberleben			
Alter	< 75 ≥ 75	HR = 0,77 [0,62; 0,96], p = 0,02 HR = 0,61 [0,47; 0,79], p = 0,0002	p = 0,17 (Hinweis)
Radiographisch progressionsfreies Überleben			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	HR = 0,16 [0,11; 0,22], p < 0,0001 HR = 0,23 [0,17; 0,31], p < 0,0001	p = 0,19 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	HR = 0,21 [0,16; 0,26], p < 0,0001 HR = 0,10 [0,06; 0,19], p < 0,0001	p = 0,06 (Hinweis)
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Bestrahlung des Knochens			
Region	Deutschland Europa	HR = 0,17 [0,02; 1,49], p = 0,11 HR = 0,75 [0,56; 1,00], p = 0,05	p = 0,17 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	HR = 0,69 [0,56; 0,85], p = 0,0006 HR = 0,39 [0,18; 0,85], p = 0,02	p = 0,16 (Hinweis)
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Knochenoperation			
Region	Europa Nicht-Europa	HR = 0,57 [0,22; 1,49], p = 0,25 HR = 3,28 [0,37; 29,44], p = 0,29	p = 0,16 (Hinweis)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	HR = 0,32 [0,08; 1,23], p = 0,10 HR = 2,33 [0,62; 8,78], p = 0,21	p = 0,04 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Pathologische Knochenfraktur			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	HR = 1,60 [0,73; 3,55], p = 0,24 HR = 0,72 [0,39; 1,36], p = 0,31	p = 0,12 (Hinweis)
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Rückenmarkkompression			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	HR = 0,46 [0,22; 0,94], p = 0,03 HR = 1,11 [0,61; 2,02], p = 0,73	p = 0,06 (Hinweis)
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen			
Knochenmetastasen	Ja Nein	HR = 0,39 [0,20; 0,73], p = 0,004 HR = 1,82 [0,16; 20,32], p = 0,63	p = 0,18 (Hinweis)
Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) in Woche 13			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	SMD = -0,14 [-0,30; 0,02], p = 0,09 SMD = -0,42 [-0,58; -0,27], p < 0,0001	p = 0,02 (Beleg)
Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) in Woche 25			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	SMD = -0,10 [-0,29; 0,10], p = 0,32 SMD = -0,34 [-0,53; -0,15], p = 0,0004	p = 0,09 (Hinweis)
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)			
Alter	< 75 ≥ 75	HR = 0,51 [0,40; 0,63], p < 0,0001 HR = 0,68 [0,50; 0,94], p = 0,02	p = 0,07 (Hinweis)
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)			
Alter	< 75 ≥ 75	HR = 0,53 [0,44; 0,65], p < 0,0001 HR = 0,64 [0,49; 0,84], p = 0,002	p = 0,16 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie			
Knochenmetastasen	Ja Nein	HR = 0,36 [0,31; 0,42], p < 0,0001 HR = 0,27 [0,19; 0,40], p < 0,0001	p = 0,18 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P in Woche 13			
Alter	< 75 ≥ 75	SMD = 0,35 [0,22; 0,48], p < 0,0001 SMD = 0,16 [-0,02; 0,34], p = 0,07	p = 0,09 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,37 [0,22; 0,51], p < 0,0001 SMD = 0,20 [0,05; 0,35], p = 0,01	p = 0,15 (Hinweis)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,96 [0,45; 1,47], p = 0,0003 SMD = 0,31 [0,15; 0,46], p = 0,0001	p = 0,008 (Beleg)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	SMD = 0,19 [0,03; 0,35], p = 0,02 SMD = 0,36 [0,20; 0,51], p < 0,0001	p = 0,08 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,46 [0,12; 0,79], p = 0,007 SMD = 0,26 [0,15; 0,38], p < 0,0001	p = 0,20 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,32 [0,20; 0,43], p = 0,001 SMD = 0,15 [-0,10; 0,41], p = 0,23	p = 0,17 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G in Woche 13			
Alter	< 75 ≥ 75	SMD = 0,32 [0,19; 0,45], p < 0,0001 SMD = 0,16 [-0,02; 0,34], p = 0,35	p = 0,03 (Beleg)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,76 [0,26; 1,26], p = 0,004 SMD = 0,25 [0,10; 0,40], p = 0,001	p = 0,03 (Beleg)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G in Woche 25			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,45 [0,04; 0,86], p = 0,03 SMD = 0,19 [0,06; 0,32], p = 0,005	p = 0,14 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden in Woche 13			
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,23 [0,09; 0,37], p = 0,002 SMD = 0,06 [-0,09; 0,21], p = 0,42	p = 0,09 (Hinweis)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,73 [0,23; 1,22], p = 0,005 SMD = 0,19 [0,04; 0,34], p = 0,01	p = 0,07 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 13			
Alter	< 75 ≥ 75	SMD = 0,19 [0,06; 0,32], p = 0,004 SMD = -0,11[-0,28; 0,07], p = 0,24	p = 0,01 (Beleg)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,46 [-0,04; 0,96], p = 0,07 SMD = 0,10 [-0,05; 0,25], p = 0,21	p = 0,11 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 25			
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,51 [-0,25; 1,26], p = 0,18 SMD = 0,15 [-0,03; 0,34], p = 0,10	p = 0,20 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden in Woche 13			
Alter	< 75 ≥ 75	SMD = 0,30 [0,17; 0,44], p < 0,0001 SMD = 0,08 [-0,09; 0,26], p = 0,34	p = 0,04 (Beleg)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden in Woche 25			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,67 [0,25; 1,08], p = 0,002 SMD = 0,25 [0,12; 0,38], p = 0,0002	p = 0,05 (Beleg)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden in Woche 13			
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,44 [-0,06; 0,94], p = 0,08 SMD = 0,18 [0,03; 0,33], p = 0,02	p = 0,17 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,44 [0,12; 0,77], p = 0,008 SMD = 0,17 [0,06; 0,28], p = 0,003	p = 0,07 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,24 [0,12; 0,35], p < 0,0001 SMD = 0,01 [-0,24; 0,26], p = 0,92	p = 0,10 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden in Woche 25			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,42 [0,00; 0,83], p = 0,05 SMD = 0,15 [0,01; 0,28], p = 0,03	p = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom Subskala in Woche 13			
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,34 [0,19; 0,48], p < 0,0001 SMD = 0,18 [0,02; 0,33], p = 0,02	p = 0,13 (Hinweis)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,84 [0,34; 1,35], p = 0,001 SMD = 0,29 [0,13; 0,44], p = 0,0002	p = 0,02 (Beleg)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	SMD = 0,12 [-0,04; 0,27], p = 0,13 SMD = 0,36 [0,21; 0,50], p < 0,0001	p = 0,02 (Beleg)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,31 [0,19; 0,42], p < 0,0001 SMD = 0,05 [-0,20; 0,30], p = 0,71	p = 0,05 (Beleg)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom Subskala in Woche 25			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = -0,14 [-0,55; 0,27], p = 0,50 SMD = 0,18 [0,05; 0,31], p = 0,008	p = 0,14 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 13			
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,33 [0,17; 0,48], p < 0,0001 SMD = 0,13 [-0,03; 0,28], p = 0,11	p = 0,03 (Beleg)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,19 [0,07; 0,31], p = 0,002 SMD = 0,44 [0,19; 0,70], p = 0,0009	p = 0,08 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 25			
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,24 [0,05; 0,42], p = 0,01 SMD = 0,05 [-0,13; 0,23], p = 0,57	p = 0,12 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,40 [-0,02; 0,81], p = 0,06 SMD = 0,12 [-0,01; 0,26], p = 0,08	p = 0,16 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,10 [-0,04; 0,25], p = 0,16 SMD = 0,37 [0,07; 0,66], p = 0,02	p = 0,11 (Hinweis)
Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,94 [0,88; 1,00], p = 0,04 OR = 0,71 [0,50; 0,99], p = 0,04 ARR = -0,05 [-0,10; -0,00], p = 0,04] RR = 0,94 [0,88; 1,00], p = 0,04 OR = 0,71 [0,50; 0,99], p = 0,04 ARR = -0,05 [-0,10; -0,00], p = 0,04	RR: p = 0,08 (Hinweis) OR: p = 0,12 (Hinweis) ARR: p = 0,09 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,96 [0,92; 1,01], p = 0,08 OR = 0,78 [0,59; 1,03], p = 0,08 ARR = -0,03 [-0,07; 0,00], p = 0,08 RR = 1,04 [0,95; 1,14], p = 0,42 OR = 1,32 [0,67; 2,60], p = 0,43 ARR = 0,03 [-0,05; 0,11], p = 0,42	RR: p = 0,13 (Hinweis) OR: p = 0,16 (Hinweis) ARR: p = 0,14 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage			
Knochenmetastasen	Ja	RR = 0,99 [0,96; 1,02], p = 0,50 OR = 0,89 [0,62; 1,27], p = 0,51 ARR = -0,01 [-0,04; 0,02], p = 0,50	RR: p = 0,14 (Hinweis) OR: p = 0,15 (Hinweis) ARR: p = 0,14 (Hinweis)
	Nein	RR = 1,05 [0,98; 1,12], p = 0,19 OR = 1,77 [0,73; 4,28], p = 0,21 ARR = 0,04 [-0,02; 0,11], p = 0,19	
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Alter	< 75	RR = 1,04 [1,01; 1,07], p = 0,02 OR = 1,82 [1,09; 3,05], p = 0,02 ARR = 0,03 [0,00; 0,06], p = 0,02	RR: p = 0,69 OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,65
	≥ 75	RR = 1,04 [1,02; 1,08], p = 0,003 OR = 5,67 [1,62; 19,78], p = 0,007 ARR = 0,04 [0,01; 0,07], p = 0,003	RR: p = 0,69 OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,65
Region	Europa	RR = 1,03 [1,00; 1,07], p = 0,05 OR = 1,71 [0,99; 2,97], p = 0,06 ARR = 0,03 [-0,0005; 0,06], p = 0,05	RR: p = 0,60 OR: p = 0,08 (Hinweis) ARR: p = 0,56
	Nicht-Europa	RR = 1,05 [1,02; 1,07], p = 0,0008 OR = 4,70 [1,76; 12,55], p = 0,002 ARR = 0,04 [0,02; 0,07], p = 0,0007	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score (dichotome Analyse)	≤ 7 ≥ 8	RR = 1,01 [0,98; 1,04], p = 0,58 OR = 1,20 [0,63; 2,26], p = 0,58 ARR = 0,01 [-0,02; 0,04], p = 0,58 RR = 1,07 [1,04; 1,10], p < 0,0001 OR = 4,70 [2,16; 10,26], p = 0,0001 ARR = 0,06 [0,03; 0,09], p < 0,0001	RR: p = 0,01 (Beleg) OR: p = 0,008 (Beleg) ARR: p = 0,01 (Beleg)
Gleason-Score (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	≤ 7 ≥ 8	*Rate Ratio* = 0,46 [0,41; 0,52], p < 0,0001 *Rate Ratio* = 0,53 [0,47; 0,59], p < 0,0001	p = 0,09 (Hinweis)
Bluthochdruck 1-180 Tage			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 1,97 [1,19; 3,26], p = 0,009 OR = 2,07 [1,21; 3,54], p = 0,008 ARR = 0,05 [0,01; 0,08], p = 0,007 RR = 3,47 [1,80; 6,67], p = 0,0002 OR = 3,73 [1,88; 7,39], p = 0,0002 ARR = 0,07 [0,04; 0,10], p < 0,0001	RR: p = 0,18 (Hinweis) OR: p = 0,18 (Hinweis) ARR: p = 0,34
Nicht-pathologische Frakturen 1-180 Tage			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 4,33 [0,49; 38,05], p = 0,19 OR = 4,47 [0,49; 40,69], p = 0,18 ARR = 0,03 [-0,01; 0,07], p = 0,16 RR = 0,85 [0,44; 1,65], p = 0,63 OR = 0,85 [0,43; 1,67], p = 0,63 ARR = -0,00 [-0,02; -0,01], p = 0,63	RR: p = 0,16 (Hinweis) OR: p = 0,16 (Hinweis) ARR: p = 0,13 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 ≥ 75	RR = 3,59 [1,80; 7,16], p = 0,0003 OR = 3,77 [1,85; 7,67], p = 0,0003 ARR = 0,05 [0,02; 0,07], p < 0,0001 RR = 1,97 [1,09; 3,55], p = 0,03 OR = 2,07 [1,10; 3,19], p = 0,02 ARR = 0,05 [0,01; 0,09], p = 0,02	RR: p = 0,19 (Hinweis) OR: p = 0,22 ARR: p = 0,91
Alter (*time-to-event Analyse*)	< 75 ≥ 75	HR = 1,83 [0,89; 3,76], p = 0,10 HR = 0,82 [0,43; 1,58], p = 0,56	p = 0,16 (Hinweis)
Nicht-pathologische Frakturen mit CTCAE Grad ≥ 3 1-180 Tage			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 1,86 [0,17; 20,48], p = 0,61 OR = 1,87 [0,17; 20,69], p = 0,61 ARR = 0,00 [-0,01; 0,01], p = 0,60 RR = 0,20 [0,02; 1,70], p = 0,14 OR = 0,20 [0,02; 1,70], p = 0,14 ARR = -0,01 [-0,02; 0,00], p = 0,10	RR: p = 0,17 (Hinweis) OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
Nicht-pathologische Frakturen mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 2,80 [0,76; 10,25], p = 0,12 OR = 2,84 [0,76; 10,56], p = 0,12 ARR = 0,01 [-0,00; 0,03], p = 0,10 RR = 0,83 [0,26; 2,70], p = 0,76 OR = 0,83 [0,25; 2,73], p = 0,76 ARR = -0,00 [-0,02; 0,01], p = 0,76	RR: p = 0,17 (Hinweis) OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Stürze zum Zeitpunkt der finale Analyse			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 1,81 [1,09; 3,01], p = 0,02 OR = 1,88 [1,10; 3,20], p = 0,02 ARR = 0,03 [0,01; 0,06], p = 0,02 RR = 2,44 [1,55; 3,84], p = 0,0001 OR = 2,79 [1,68; 4,64], p < 0,0001 ARR = 0,11 [0,06; 0,17], p < 0,0001	RR: p = 0,39 OR: p = 0,29 ARR: p = 0,01 (Beleg)
Restless Legs Syndrom zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 3,36 [0,70; 16,11], p = 0,13 OR = 3,40 [0,70; 16,46], p = 0,13 ARR = 0,01 [-0,00; 0,02], p = 0,10 RR = 10,76 [1,40; 82,93], p = 0,02 OR = 11,03 [1,42; 85,82], p = 0,02 ARR = 0,02 [0,01; 0,04], p = 0,004	RR: p = 0,38 OR: p = 0,37 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Kognitive Beeinträchtigung 1-90 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 9,47 [2,22; 40,44], p = 0,002 OR = 9,77 [2,26; 42,13], p = 0,002 ARR = 0,03 [0,01; 0,05], p = 0,0002 RR = 2,07 [0,65; 6,66], p = 0,22 OR = 2,10 [0,64; 6,91], p = 0,22 ARR = 0,01 [-0,01; 0,04], p = 0,20	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,26
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 3,20 [0,89; 11,57], p = 0,08 OR = 3,25 [0,89; 11,90], p = 0,07 ARR = 0,01 [-0,00; 0,03], p = 0,06 RR = 5,87 [1,74; 19,76], p = 0,004 OR = 6,09 [1,78; 20,85], p = 0,004 ARR = 0,04 [0,02; 0,06], p = 0,0009	RR: p = 0,50 OR: p = 0,49 ARR: p = 0,11 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kognitive Beeinträchtigung 1-180 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 5,73 [1,99; 16,46], p = 0,001 OR = 5,93 [2,04; 17,27], p = 0,001 ARR = 0,03 [0,02; 0,05], p = 0,0002 RR = 2,00 [0,77; 5,18], p = 0,16 OR = 2,04 [0,76; 5,44], p = 0,15 ARR = 0,02 [-0,01; 0,05], p = 0,14	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,15 (Hinweis) ARR: p = 0,41
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 3,12 [1,03; 9,51], p = 0,04 OR = 3,19 [1,03; 9,84], p = 0,04 ARR = 0,02 [0,00; 0,04], p = 0,03 RR = 3,75 [1,54; 9,11], p = 0,004 OR = 3,91 [1,58; 9,72], p = 0,003 ARR = 0,04 [0,02; 0,07], p = 0,001	RR: p = 0,80 OR: p = 0,78 ARR: p = 0,15 (Hinweis)
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 ≥ 75	RR = 6,38 [2,50; 16,25], p < 0,0001 OR = 6,71 [2,59; 17,34], p = 0,0001 ARR = 0,05 [0,03; 0,07], p < 0,0001 RR = 2,07 [0,92; 4,69], p = 0,08 OR = 2,14 [0,92; 4,99], p = 0,08 ARR = 0,03 [-0,00; 0,06], p = 0,07	RR: p = 0,08 (Hinweis) OR: p = 0,08 (Hinweis) ARR: p = 0,32
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 4,09 [1,39; 12,05], p = 0,01 OR = 4,20 [1,40; 12,59], p = 0,01 ARR = 0,03 [0,01; 0,05], p = 0,005 RR = 3,59 [1,74; 7,40], p = 0,0005 OR = 3,81 [1,80; 8,08], p = 0,0005 ARR = 0,06 [0,03; 0,09], p = 0,0002	RR: p = 0,84 OR: p = 0,89 ARR: p = 0,09 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 2,16 [0,20; 23,48], p = 0,53 OR = 2,19 [0,20; 24,51], p = 0,53 ARR = 0,01 [-0,02; 0,04], p = 0,52 RR = 3,82 [2,05; 7,13], p < 0,0001 OR = 4,01 [2,11; 7,60], p < 0,0001 ARR = 0,05 [0,03; 0,07], p < 0,0001	RR: p = 0,65 OR: p = 0,64 ARR: p = 0,08 (Hinweis)
Alter (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	< 75 ≥ 75	Rate Ratio = 3,05 [1,09; 8,49], p = 0,03 Rate Ratio = 0,96 [0,32; 2,95], p = 0,95	p = 0,13 (Hinweis)
Alter (*time-to-event Analyse*)	< 75 ≥ 75	HR = 4,80 [1,85; 12,44], p = 0,001 HR = 1,47 [0,63; 3,44], p = 0,37	p = 0,08 (Hinweis)
Hitzewallungen 1-90 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 2,01 [1,46; 2,77], p < 0,0001 OR = 2,18 [1,54; 3,11], p < 0,0001 ARR = 0,07 [0,04; 0,11], p < 0,0001 RR = 3,70 [1,73; 7,92], p = 0,0008 OR = 4,33 [1,88; 9,98], p = 0,0006 ARR = 0,14 [0,06; 0,22], p = 0,0003	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,12 (Hinweis)
Hitzewallungen 1-180 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 2,05 [1,52; 2,76], p < 0,0001 OR = 2,25 [1,61; 3,15], p < 0,0001 ARR = 0,08 [0,05; 0,12], p < 0,0001 RR = 3,68 [1,80; 7,52], p = 0,0003 OR = 4,41 [2,00; 9,74], p = 0,0002 ARR = 0,16 [0,08; 0,23], p = 0,0001	RR: p = 0,14 (Hinweis) OR: p = 0,13 (Hinweis) ARR: p = 0,11 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 2,63 [1,83; 3,79], p < 0,0001 OR = 3,13 [2,06; 4,76], p < 0,0001 ARR = 0,14 [0,09; 0,19], p < 0,0001 RR = 2,30 [1,56; 3,41], p < 0,0001 OR = 2,58 [1,66; 4,00], p < 0,0001 ARR = 0,10 [0,05; 0,14], p < 0,0001	RR: p = 0,62 OR: p = 0,53 ARR: p = 0,18 (Hinweis)
Knochenmetastasen (Dichotome Analyse)	Ja Nein	RR = 2,34 [1,75; 3,12], p < 0,0001 OR = 2,66 [1,92; 3,68], p < 0,0001 ARR = 0,11 [0,08; 0,15], p < 0,0001 RR = 3,67 [1,87; 7,20], p = 0,0002 OR = 4,50 [2,11; 9,58], p < 0,0001 ARR = 0,17 [0,09; 0,25], p < 0,0001	RR: p = 0,23 OR: p = 0,21 ARR: p = 0,18 (Hinweis)
Knochenmetastasen (*time-to-event* Analyse)	Ja Nein	HR = 2,09 [1,53; 2,85], p < 0,0001 HR = 3,62 [1,76; 7,41], p = 0,0004	p = 0,19 (Hinweis)
Fatigue 1-90 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 1,09 [0,90; 1,32], p = 0,40 OR = 1,12 [0,86; 1,47], p = 0,40 ARR = 0,02 [-0,03; 0,07], p = 0,40 RR = 1,42 [1,11; 1,81], p = 0,005 OR = 1,65 [1,17; 2,35], p = 0,005 ARR = 0,11 [0,03; 0,18], p = 0,004	RR: p = 0,10 (Hinweis) OR: p = 0,08 (Hinweis) ARR: p = 0,07 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Fatigue 1-180 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 1,09 [0,91; 1,29], p = 0,35 OR = 1,13 [0,88; 1,46], p = 0,35 ARR = 0,03 [-0,03; 0,08], p = 0,35 RR = 1,32 [1,07; 1,61], p = 0,008 OR = 1,57 [1,13; 2,18], p = 0,008 ARR = 0,11 [0,03; 0,18], p = 0,007	RR: p = 0,16 (Hinweis) OR: p = 0,12 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
Fatigue mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (dichotome Analyse)	Ja Nein	RR = 2,16 [0,67; 6,96], p = 0,20 OR = 2,27 [0,66; 7,78], p = 0,19 ARR = 0,04 [-0,02; 0,11], p = 0,19 RR = 0,82 [0,44; 1,52], p = 0,53 OR = 0,81 [0,43; 1,54], p = 0,53 ARR = -0,01 [-0,02; 0,01], p = 0,53	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,15 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	HR = 0,72 [0,30; 1,75], p = 0,47 HR = 0,40 [0,18; 0,87], p = 0,02	p = 0,18 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (*time-to-event* Analyse)	Ja Nein	HR = 0,87 [0,23; 3,26], p = 0,84 HR = 0,43 [0,22; 0,83], p = 0,01	p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kopfschmerzen 1-180 Tage			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 1,98 [0,76; 5,16], p = 0,16 OR = 2,11 [0,75; 5,94], p = 0,16 ARR = 0,06 [-0,02; 0,13], p = 0,15 RR = 1,03 [0,71; 1,51], p = 0,86 OR = 1,04 [0,69; 1,56], p = 0,86 ARR = 0,00 [-0,02; 0,03], p = 0,86	RR: p = 0,21 OR: p = 0,21 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 2,32 [0,99; 5,45], p = 0,05 OR = 2,56 [1,00; 6,57], p = 0,05 ARR = 0,09 [0,00; 0,17], p = 0,05 RR = 1,40 [1,00; 1,96], p = 0,05 OR = 1,44 [1,00; 2,08], p = 0,05 ARR = 0,03 [-0,00; 0,06], p = 0,05	RR: p = 0,28 OR: p = 0,27 ARR: p = 0,20
Angst 1-90 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 0,30 [0,08; 1,08], p = 0,07 OR = 0,30 (0,08; 1,08], p = 0,06 ARR = -0,01 [-0,03; -0,00], p = 0,05 RR = 1,84 [0,34; 9,98], p = 0,48 OR = 1,85 [0,34; 10,19], p = 0,48 ARR = 0,01 [-0,01; 0,02], p = 0,47	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,09 (Hinweis) ARR: p = 0,07 (Hinweis)
Gynäkomastie 1-180 Tage			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 5,59 [1,26; 24,83], p = 0,02 OR = 5,73 [1,27; 25,77], p = 0,02 ARR = 0,02 [0,01; 0,04], p = 0,008 RR = 1,00 [0,32; 3,06], p = 0,99 OR = 1,00 [0,32; 3,11], p = 0,99 ARR = -0,00 [-0,02; 0,02], p = 0,99	RR: p = 0,07 (Hinweis) OR: p = 0,07 (Hinweis) ARR: p = 0,05 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 3,96 [1,35; 11,67], p = 0,01 OR = 4,09 [1,36; 12,26], p = 0,01 ARR = 0,03 [0,01; 0,05], p = 0,005 RR = 1,56 [0,61; 4,00], p = 0,35 OR = 1,58 [0,61; 4,11], p = 0,35 ARR = 0,01 [-0,01; 0,03], p = 0,35	RR: p = 0,20 (Hinweis) OR: p = 0,20 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 6,49 [0,80; 52,95], p = 0,08 OR = 6,85 [0,81; 57,94], p = 0,08 ARR = 0,05 [0,00; 0,10], p = 0,05 RR = 2,20 [1,05; 4,58], p = 0,04 OR = 2,23 [1,06; 4,72], p = 0,04 ARR = 0,02 [0,00; 0,03], p = 0,03	RR: p = 0,34 OR: p = 0,33 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 1-90 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,60 [0,48; 0,76], p < 0,0001 OR = 0,54 [0,41; 0,71], p < 0,0001 ARR = -0,09 [-0,13; -0,05], p < 0,0001 RR = 0,90 [0,49; 1,66], p = 0,74 OR = 0,89 [0,44; 1,78], p = 0,74 ARR = -0,01 [-0,09; 0,06], p = 0,74	RR: p = 0,22 OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,09 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 1-180 Tage			
Region	Deutschland Europa	RR = 0,29 [0,11; 0,82], p = 0,02 OR = 0,22 [0,06; 0,73], p = 0,01 ARR = -0,24 [-0,41; -0,07], p = 0,006 RR = 0,74 [0,59; 0,94], p = 0,01 OR = 0,67 [0,49; 0,91], p = 0,01 ARR = -0,08 [-0,14; -0,02], p = 0,01	RR: p = 0,08 (Hinweis) OR: p = 0,08 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 0,92 [0,60; 1,40], p = 0,69 OR = 0,89 [0,49; 1,61], p = 0,69 ARR = -0,03 [-0,15; 0,10], p = 0,69 RR = 0,66 [0,55; 0,79], p < 0,0001 OR = 0,57 [0,45; 0,73], p < 0,0001 ARR = -0,10 [-0,14; -0,06], p < 0,0001	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,26
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 1,11 [0,98; 1,26], p = 0,10 OR = 1,20 [0,97; 1,48], p = 0,10 ARR = 0,04 [-0,01; 0,09], p = 0,10 RR = 1,44 [1,03; 2,01], p = 0,03 OR = 1,72 [1,04; 2,82], p = 0,03 ARR = 0,12 [0,009; 0,23], p = 0,03	RR: p = 0,16 (Hinweis) OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,22
Knochenmetastasen (*Time-to-event* Analyse)	Ja Nein	HR = 0,61[0,52; 0,72], p < 0,0001 HR = 0,92 [0,60; 1,40], p = 0,68	p = 0,10 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,41 [0,27; 0,62], p < 0,0001 OR = 0,37 [0,24; 0,59], p < 0,0001 ARR = -0,09 [-0,13; -0,05], p < 0,0001 RR = 0,57 [0,37; 0,89], p = 0,01 OR = 0,54 [0,33; 0,88], p = 0,01 ARR = -0,05 [-0,09; -0,01], p = 0,01	RR: p = 0,27 OR: p = 0,29 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,40 [0,28; 0,55], p < 0,0001 OR = 0,36 [0,25; 0,51], p < 0,0001 ARR = -0,09 [-0,13; -0,06], p < 0,0001 RR = 1,42 [0,63; 3,18], p = 0,39 OR = 1,46 [0,61; 3,50], p = 0,39 ARR = 0,03 [-0,04; 0,09], p = 0,40	RR: p = 0,004 (Beleg) OR: p = 0,004 (Beleg) ARR: p = 0,0008 (Beleg)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,56 [0,42; 0,74], p < 0,0001 OR = 0,49 [0,35; 0,69], p < 0,0001 ARR = -0,10 [-0,15; -0,05], p < 0,0001 RR = 0,79 [0,56; 1,12], p = 0,18 OR = 0,76 [0,51; 1,13], p = 0,18 ARR = -0,03 [-0,08; 0,02], p = 0,18	RR: p = 0,12 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,04 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,57 [0,45; 0,72], p < 0,0001 OR = 0,50 [0,38; 0,67], p < 0,0001 ARR = -0,09 [-0,13; -0,06], p < 0,0001 RR = 1,39 [0,76; 2,55], p = 0,28 OR = 1,46 [0,73; 2,93], p = 0,28 ARR = 0,04 [-0,04; 0,12], p = 0,29	RR: p = 0,006 (Beleg) OR: p = 0,005 (Beleg) ARR: p = 0,002 (Beleg)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Knochenmetastasen (dichotome Analyse)	Ja Nein	RR = 1,11 [0,95; 1,30], p = 0,20 OR = 1,16 [0,93; 1,45], p = 0,20 ARR = 0,03 [-0,02; 0,08], p = 0,20 RR = 1,87 [1,21; 2,88], p = 0,005 OR = 2,26 [1,29; 3,96], p = 0,004 ARR = 0,15 [0,05; 0,24], p = 0,004	RR: p = 0,03 (Beleg) OR: p = 0,03 (Beleg) ARR: p = 0,04 (Beleg)
Knochenmetastasen (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	Ja Nein	*Rate Ratio* = 0,52 [0,41; 0,65], p < 0,0001 *Rate Ratio* = 0,92 [0,47; 1,82], p = 0,81	p = 0,08 (Hinweis)
Knochenmetastasen (*Time-to-event* Analyse)	Ja Nein	HR = 0,55 [0,45; 0,67], p < 0,0001 HR = 1,20 [0,73; 1,99], p = 0,47	p = 0,01 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage			
Region	Deutschland Europa	RR = 0,06 [0,00; 1,01], p = 0,05 OR = 0,05 [0,00; 0,88], p = 0,04 ARR = -0,19 [-0,31; -0,07], p = 0,002 RR = 0,20 [0,11; 0,38], p < 0,00001 OR = 0,18 [0,09; 0,35], p < 0,00001 ARR = -0,10 [-0,14; -0,07], p < 0,00001	RR: p = 0,41 OR: p = 0,39 ARR: p = 0,18 (Hinweis)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 0,15 [0,08; 0,29], p < 0,0001 OR = 0,13 [0,07; 0,26], p < 0,0001 ARR = -0,14 [-0,18; -0,10], p < 0,0001 RR = 0,30 [0,17; 0,52], p < 0,0001 OR = 0,27 [0,15; 0,49], p < 0,0001 ARR = -0,08 [-0,12;-0,06], p < 0,0001	RR: p = 0,12 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,05 (Beleg)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 0,20 [0,07; 0,55], p = 0,002 OR = 0,16 [0,05; 0,49], p = 0,001 ARR = -0,17 [-0,25; -0,08], p = 0,0002 RR = 0,22 [0,14; 0,35], p < 0,0001 OR = 0,20 [0,13; 0,32], p < 0,0001 ARR = -0,10 [-0,13; -0,07], p < 0,0001	RR: p = 0,82 OR: p = 0,73 ARR: p = 0,14 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,20 [0,13; 0,32], p < 0,0001 OR = 0,18 [0,11; 0,28], p < 0,0001 ARR = -0,12 [-0,15; -0,09], p < 0,0001 RR = 0,32 [0,09; 1,13], p = 0,08 OR = 0,31 [0,08; 1,12], p = 0,07 ARR = -0,05 [-0,10; -0,00], p = 0,05	RR: p = 0,50 OR: p = 0,44 ARR: p = 0,01 (Beleg)
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage			
Region	Deutschland Europa	RR = 0,09 [0,01; 0,63], p = 0,02 OR = 0,06 [0,008; 0,51], p = 0,01 ARR = -0,26 [-0,41; -0,12], p = 0,0004 RR = 0,36 [0,24; 0,53], p < 0,0001 OR = 0,31 [0,20; 0,48], p < 0,0001 ARR = -0,13 [-0,17; -0,08], p < 0,0001	RR: p = 0,17 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 0,23 [0,14; 0,36], p < 0,0001 OR = 0,19 [0,11; 0,31], p < 0,0001 ARR = -0,17 [-0,21; -0,12], p < 0,0001 RR = 0,41 [0,28; 0,60], p < 0,0001 OR = 0,36 [0,24; 0,55], p < 0,0001 ARR = -0,11 [-0,16;-0,07], p < 0,0001	RR: p = 0,05 (Beleg) OR: p = 0,05 (Beleg) ARR: p = 0,13 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,29 [0,22; 0,39], p < 0,0001 OR = 0,24 [0,17; 0,34], p < 0,0001 ARR = -0,16 [-0,20; -0,13], p < 0,0001 RR = 0,51 [0,20; 1,28], p = 0,15 OR = 0,48 [0,18; 1,30], p = 0,15 ARR = -0,04 [-0,10; 0,01], p = 0,13	RR: p = 0,26 OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,0007 (Beleg)
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score (Dichotome Analyse)	≤ 7 ≥ 8	RR = 0,59 [0,45; 0,77], p = 0,0001 OR = 0,51 [0,36; 0,72], p = 0,0001 ARR = -0,11 [-0,17; -0,06], p < 0,0001 RR = 0,75 [0,57; 0,98], p = 0,03 OR = 0,69 [0,50; 0,97], p = 0,03 ARR = -0,06 [-0,12;-0,01], p = 0,03	RR: p = 0,21 OR: p = 0,20 (Hinweis) ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,65 [0,54; 0,79], p < 0,0001 OR = 0,57 [0,44; 0,73], p < 0,0001 ARR = -0,10 [-0,14; -0,06], p < 0,0001 RR = 0,66 [0,32; 1,37], p = 0,26 OR = 0,63 [0,28; 1,42], p = 0,26 ARR = -0,04 [-0,11; 0,03], p = 0,25	RR: p = 0,97 OR p = 0,82 ARR: p = 0,14 (Hinweis)
Gleason-Score (Time-to-event Analyse)	≤ 7 ≥ 8	HR = 0,29 [0,21; 0,40], p < 0,0001 HR = 0,42 [0,31; 0,58], p < 0,0001	p = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 2,99 [0,61; 14,75], p = 0,18 OR = 3,01 [0,61; 14,98], p = 0,18 ARR = 0,01 [-0,00; 0,02], p = 0,16 RR = 0,31 [0,06; 1,51], p = 0,15 OR = 0,30 [0,06; 1,51], p = 0,15 ARR = -0,01 [-0,03; 0,00], p = 0,13	RR: p = 0,05 (Beleg) OR: p = 0,05 (Beleg) ARR: p = 0,05 (Beleg)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 2,70 [0,54; 13,62], p = 0,23 OR = 2,80 [0,53; 14,76], p = 0,23 ARR = 0,03 [-0,02; 0,08], p = 0,21 RR = 0,48 [0,12; 1,90], p = 0,29 OR = 0,48 [0,12; 1,91], p = 0,29 ARR = -0,00 [-0,01; 0,00], p = 0,29	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,16 (Hinweis)
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 1,50 [0,54; 4,17], p = 0,44 OR = 1,50 [0,53; 4,25], p = 0,44 ARR = 0,01 [-0,01; 0,02], p = 0,44 RR = 0,43 [0,18; 1,04], p = 0,06 OR = 0,42 [0,17; 1,04], p = 0,06 ARR = -0,03 [-0,06; 0,00], p = 0,06	RR: p = 0,07 (Hinweis) OR: p = 0,07 (Hinweis) ARR: p = 0,04 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 1,89 [0,57; 6,27], p = 0,30 OR = 1,96 [0,56; 6,92], p = 0,29 ARR = 0,03 [-0,03; 0,10], p = 0,29 RR = 0,51 [0,23; 1,13], p = 0,10 OR = 0,50 [0,22; 1,13], p = 0,09 ARR = -0,01 [-0,02; 0,00], p = 0,09	RR: p = 0,07 (Hinweis) OR: p = 0,07 (Hinweis) ARR: p = 0,17 (Hinweis)
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Alter (Dichotome Analyse)	< 75 ≥ 75	RR = 2,21 [1,02; 4,82], p = 0,05 OR = 2,26 [1,02; 5,01], p = 0,04 ARR = 0,02 [0,00; 0,04], p = 0,04 RR = 0,68 [0,37; 1,25], p = 0,21 OR = 0,66 [0,35; 1,27], p = 0,21 ARR = -0,03 [-0,06; 0,01], p = 0,21	RR: p = 0,02 (Beleg) OR: p = 0,02 (Beleg) ARR: p = 0,04 (Beleg)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 2,16 [0,77; 6,11], p = 0,15 OR = 2,30 [0,76; 6,97], p = 0,14 ARR = 0,05 [-0,02; 0,13], p = 0,14 RR = 0,96 [0,57; 1,61], p = 0,86 OR = 0,95 [0,55; 1,64], p = 0,86 ARR = -0,00 [-0,02; 0,02], p = 0,86	RR: p = 0,17 (Hinweis) OR: p = 0,16 (Hinweis) ARR: p = 0,14 (Hinweis)
Alter (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	< 75 ≥ 75	*Rate Ratio* = 1,06 [0,23; 4,92], p = 0,94 *Rate Ratio* = 0,32 [0,12; 0,83], p = 0,02	p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Alter (*Time-to-event* Analyse)	< 75 ≥ 75	HR = 1,14 [0,50; 2,56], p = 0,76 HR = 0,34 [0,18; 0,65], p = 0,001	p = 0,02 (Beleg)
ARR = Absolute Risikoreduktion; CTCAE = *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; SMD = *Standardized Mean Difference*			

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im vorliegenden Bericht wurde der Zusatznutzen von *Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation* im Vergleich zum *Abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation* als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, bewertet. Die Therapie mit Enzalutamid in dieser Patientengruppe zeigt in der Zulassungsstudie PREVAIL einen erheblichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Die Studie weist ein niedriges Verzerrungspotential auf und wurde unter anderem aufgrund ihrer Größe und der Ergebnissicherheit als Beleg für den Zusatznutzen gewertet. Die Effektrichtung der untersuchten Endpunkte war gleichgerichtet, die Verzerrung auf Endpunktebene – mit Ausnahme des Schmerzes und der Lebensqualität – war niedrig, für Subgruppen ergaben sich keine systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Ebene der Zulassungspopulation. Der erhebliche Zusatznutzen von *Enzalutamid unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation* im Vergleich zum *Abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation* zeigt sich sowohl in einer signifikanten Verbesserung des Überlebens wie auch in einer Verzögerung des Auftretens von Schmerzen, gemessen als Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, einer Verzögerung eines Einsatzes einer zytotoxischen Chemotherapie sowie einer verlängerten Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation und einem besseren Sicherheitsprofil. Auch wenn die Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P und EQ-5D trotz statistischer Signifikanz unterhalb der Irrelevanzschwelle liegen, unterstützen diese die Ergebnisse der Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte.

Die Zusammenschau der signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie der Sicherheit ergibt einen **Beleg** für einen **erheblichen 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.

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens 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 metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität („Gesamtüberleben“), Morbidität („Radiographisch progressionsfreies Überleben“, „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“, „Schmerz“, „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“), Lebensqualität („FACT-P“; „EQ-5D“) und Sicherheit („unerwünschte Ereignisse“, „unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)“, „unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“).

In die Bewertung ging ausschließlich eine direkt vergleichende, randomisierte und kontrollierte Studie (RCT) 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 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien.

E1	Studientyp (Design)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E2	Patientenpopulation (Indikation)	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
E3	Intervention	Enzalutamid 160 mg täglich + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation
E4	Vergleichstherapie	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation
E5	Endpunkte (patientenrelevant)	**Mortalität** • Gesamtüberleben **Morbidität** • Radiographisch progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation • Schmerz • Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie • Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie **Lebensqualität** • FACT-P • EQ-5D **Sicherheit**: • Unerwünschte Ereignisse (gesamt) (UE) • Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)

		• Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse • Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (Studienbericht)
E7	Publikationssprache	Deutsch oder Englisch
E8	Studiendauer	Keine Einschränkung
A1	Doppelpublikation	Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
E: Einschlusskriterium; A: Ausschlusskriterium		

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 indiziert bei erwachsenen Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. [Astellas Pharma GmbH 2014]

Intervention:

Enzalutamid wird gemäß Zulassung als orale Therapie in einer Dosierung von 160 mg täglich (4 Kapseln je 40 mg) und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. [Astellas Pharma GmbH 2014] Die bestehende konventionelle Androgendeprivation wird während der Therapie beibehalten.

Vergleichstherapie:

Zur Darlegung des Nutzens und Zusatznutzens wird das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation aus den möglichen zweckmäßigen Vergleichstherapien gemäß der Maßgabe des Gemeinsamen

Bundesausschusses (G-BA) in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch herangezogen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013a]

Endpunkte:

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden Endpunkte bewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Radiographisch progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation
- Schmerz
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Lebensqualität

- FACT-P
- EQ-5D

Sicherheit:

- Unerwünschte Ereignisse (gesamt) (UE)
- Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs)
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse

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 23. und 24.10.2014 in MEDLINE®, der Cochrane-, der Embase®- und Embase®-Alert-Datenbank durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Zunächst wurde in MEDLINE®, Embase® und Embase®-Alert eine systematische Suche nach randomisierten 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- und der Embase®-Alert-Datenbank. Die MEDLINE®-Datenbank wurde von 1950 bis 24.10.2014 durchsucht und die Embase®-Datenbank von 1947 bis 24.10.2014.

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“, „MDV3100“, „Xtandi“) ohne Einschränkung der Indikation oder des Studientyps (RCT) berücksichtigt. Es wurden keine zeitlichen Einschränkungen der Suchen vorgenommen. Die Suchen in den obigen Studienregistern wurden am 13.01.2014 durchgeführt. Ein Update der Suchen erfolgte am 20.10.2014. Zudem wurde firmenintern 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.

Die Liste der Treffer wurde anhand der prädefinierten Selektionskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgesehen. Dabei erfolgte zunächst 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 ein Konsens gebildet.

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):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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) 2013a] und der Verfahrensordnung [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b] 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.

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 70 % der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studie bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien 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 an Hand 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.

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 CONSORT für jede Studie separat ausgefüllt, alle Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3 dargestellt.

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.

---

[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.

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 werden die krankheitsspezifische Therapie sowie die Begleitmedikation in den eingeschlossenen Studien dargestellt.

Die Studienpopulation wird durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten (Alter, *ECOG-Performance-Status*, BPI-Schmerzpunktzahl, Dauer der Erkrankung in Jahren, Lokalisation der Erkrankung) sowie durch die Behandlungscharakteristika (Intervention/Vergleichstherapie + Begleittherapie) beschrieben. Die Studienpopulation sowie die Behandlungsgruppen wurden deskriptiv verglichen. Dabei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie ebenfalls dokumentiert. Auch für die hier analysierten Subgruppen wurden die Baselinecharakteristika dargestellt.

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen.

Für dichotome Endpunkte wurden das Relative Risiko (RR), die *Odds Ratio* (OR) und die absolute Risikoreduktion (ARR) über die gesamte Studiendauer angegeben. Um eine Vergleichbarkeit der Studienarme zu gewährleisten, wurden ergänzende Datenauswertungen für die Zeitabschnitte 1-90 Tage und 1-180 Tage präsentiert.

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. Für kontinuierliche Variablen wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (*Standardized Mean Difference* (SMD)) berechnet.

Außerdem wurden für die Sicherheitsendpunkte ergänzend Analysen der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahre sowie die daraus resultierenden *Rate Ratios* dargestellt.

Die Operationalisierung der einzelnen Endpunkte wurde im Abschnitt 4.3 dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben („*Overall survival*“)

Das Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Definition und des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung eines Therapieeffekts und damit als valider und patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jedweder Ursache.

Morbidität

Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)

Der Endpunkt radiographisch progressionsfreies Überleben ist im beschriebenen Krankheitsstadium zweifelsfrei patientenrelevant. Das PFS wird von der EMA als patientenrelevantes Ereignis angesehen: „*Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient*“ [European Medicines Agency (EMA) 2012] und von anderen Behörden ebenfalls als valider Endpunkt bewertet. Weitere Ausführungen hierzu finden sich in Modul 4 Abschnitt 4.5.4.

Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation

Eine skelettbezogene Komplikation ist definiert als pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkkompression oder operativer Eingriff am Knochen sowie eine Änderung der antineoplastischen Therapie, um den Knochenschmerz zu behandeln. [Medivation 2014b]

Skelettbezogene Komplikationen tragen wesentlich zum Beschwerdebild des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC)-Patienten bei und reduzieren dessen Lebensqualität massiv. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikation bedeutet eine Verringerung der Morbidität und ist deshalb als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen.

Schmerz

Das mCRPC ist wie auch andere Tumorerkrankungen häufig mit ausgeprägten Schmerzen und damit einhergehenden physischen und psychischen Einschränkungen verbunden. Tumorassoziierter Schmerz zählt außerdem zu den validierten prognostischen Faktoren bei mCRPC-Patienten. [Armstrong 2010] Das Vorhandensein von Schmerz bei diesen Patienten ist regulär mit einer Verschlechterung der Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben assoziiert und deutet auf einen weiteren Krankheitsprogress mit Übergang in ein prognostisch ungünstigeres Krankheitsstadium hin. 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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde zur Bestimmung der Schmerzes der BPI-SF-Fragebogen (Brief Pain Inventory – short form) eingesetzt. Der BPI-SF besteht aus 9 Fragen, die auf einer 11-Punkte-Skala bewertet werden (0 = Schmerzfreiheit; 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz). In Abschnitt 4.3.1.3.1.4 werden die mittlere Schmerzintensität (*mean pain intensity score*, Fragen 3, 4, 5, 6), die Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*, Frage 9A-F) sowie der stärkste Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*, Frage 3) ausgewertet und dargestellt. Die Bewertung mittels BPI erfolgte in der PREVAIL-Studie zu Studienbeginn sowie in Woche 13 und in Woche 25.

Der BPI-SF selbst sowie die verschiedenen BPI-basierten Schmerz-Auswertungen sind validiert und im Bereich der Onkologie implentiert. Eine Akzeptanz des Fragebogens als relevantes Instrument zur Schmerzmessung wurde durch das IQWiG bereits in anderen Arzneimittelbewertungen bestätigt. [Atkinson 2010, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2009, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013c, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013b, Sandblom 2004]

Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

Das mCRPCwird häufig begleitet von intensiven Schmerzen, welche z. B. durch entstehende Knochenmetastasen hervorgerufen werden. Im Krankheitsstadium der im Dossier relevanten Studienpopulation ist eine Schmerztherapie mit Nichtopioid-Analgetika ausreichend. In Folge einer weiteren Progression der Erkrankung und einer damit einhergehenden Verschlimmerung der Schmerzen, ist bei nicht mehr ausreichender Behandlung mit Nichtopioid-Analgetika eine Opiattherapie indiziert. Der Zeitpunkt bis zum Beginn einer Opiattherapie stellt aufgrund seiner Korrelation zur Progression der Erkrankung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dieser wurde bereits in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen als patientenrelevant anerkannt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013c] Daher wurde er *post hoc* auch für dieses Dossier ausgewertet.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Basierend auf den Empfehlungen der *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2* (PCWG2) [Scher 2008] galten in der PREVAIL-Studie eine bestätigte radiographische Progression, ein skelettbezogenes Ereignis und der Anstieg des Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wertes als Kriterium für die Initiierung einer Chemotherapie. Ein PSA-Anstieg allein ohne eine bestätigte radiographische Progression oder ein skelettbezogenes Ereignis wurde für einen Therapiewechsel allerdings als nicht ausreichend angesehen:

„*Patients were to remain on study drug until confirmed radiographic disease progression or a skeletal-related event and the initiation of cytotoxic chemotherapy or an investigational agent for treatment of prostate cancer. PSA rise without evidence of confirmed radiographic progression or a skeletal-related event was strongly discouraged as a criterion to start a new systemic antineoplastic therapy during the first 12 weeks of therapy and was discouraged as a criterion to start a new systemic antineoplastic therapy throughout the study per Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) guidelines….*“ [Medivation 2014b]

Die Initiierung einer Chemotherapie steht somit in direktem Zusammenhang mit der Krankheitsprogression und wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

Darüber hinaus ist der Beginn einer Chemotherapie neben zusätzlichen psychischen Belastungen und Einschränkungen der Lebensqualität mit teilweise starken Nebenwirkungen verbunden. [Cheng 2011, Schutz 2014] Skelettbezogene Ereignisse und Komplikationen durch die Chemotherapie sind häufige Ursachen für Morbidität und verringerte Lebensqualität der Prostatakarzinom-Patienten. Daher ist eine Verlängerung der Zeit bis zur Chemotherapie und somit eine möglichst lange Verzögerung dieser Ereignisse als klinischer Nutzen und als patientenrelevant anzusehen.

Lebensqualität

Im vorliegenden Dossier wird die Lebensqualität anhand der Instrumente FACT-P Version 4 [Esper 1997] und EQ-5D bestimmt. Beide Fragebögen sind validiert und im Bereich der Onkologie etabliert. [Coons 2000, Esper 1997, Webster 1999]

<u>FACT-P</u>

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 Protstatakarzinom-Behandlung unterziehen. [Esper 1997] Der Fragebogen zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung. [Cella 2009] Er setzt sich zusammen aus dem FACT-G-Fragebogen (*Functional Assessment of Cancer Therapy – General*), welcher generell für Patienten mit Krebserkrankungen verwendet wird und die Domänen 1-4 (Körperliches Wohlbefinden, Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie, seelisches Wohlbefinden, Funktionelles Wohlbefinden) umfasst sowie der Prostatakarzinom-Subskala (Domäne 5). Sowohl die Version 3 des FACT-P als auch die Version 4 des FACT-G gelten als validiert. [Esper 1997, Webster 1999] In der PREVAIL-Studie wurde zur Befragung der Patienten die Version 4 des FACT-P verwendet, welche aus den im Folgenden aufgeführten Gründen ebenfalls als valide betrachtet werden kann: Die Domänen 1-4 des verwendeten Fragebogens entsprechen der validierten Version 4 des FACT-G-Fragebogens, insofern kann dieser Teil des FACT-P als validiert angesehen werden. Die Prostatakarzinom-Subskala (Domäne 5) der verwendeten Version 4 unterscheidet sich von der validierten Version 3

lediglich hinsichtlich des exakten Wortlauts in zwei Fragen und einer in Version 3 zusätzlich gestellten, die Domäne 5 zusammenfassenden Frage (siehe Tabelle 4-5). Diese zusätzliche Frage wurde in der Version 3 nur zu Testzwecken integriert, nicht aber zur Berechnung der Punktzahl verwendet. [Esper 1997] Insofern bestehen in der Prostatakarzinom-Subskala (Domäne 5) hinsichtlich der zu vergebenden Punktzahl und der Ermittlung dieser Punktzahl keine Unterschiede zwischen den Versionen 3 und 4. Da sich somit die Unterschiede zwischen den Versionen 3 und 4 in der Domäne 5 des FACT-P auf minimale Formulierungsänderungen in zwei Fragen beschränken, und die Domänen 1-4 der Version 4 des FACT-P identisch mit dem validierten FACT-G-Fragebogen sind, kann davon ausgegangen werden, dass die ermittelten Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ valide sind.

Tabelle 4-5: Gegenüberstellung der Unterschiede in Domäne 5 der Versionen 3 und 4 des FACT-P.

FACT-P Version 3	**FACT-P Version 4**
Frage 37: *„I have certain areas of my body where I experience significant pain“*	Frage P2: *„I have certain parts of my body where I experience pain“*
Frage 46: *“I am able to have and keep an erection”*	Frage BL5: *“I am able to have and maintain an erection”*
Frage 47: *“Looking at the above 12 questions (Anmerkung: alle Fragen der Domäne 5), how much would you say these additional concerns affect your quality of life?” (Bewertung von 0 (not at all) bis 10 (very much so)*	Frage nicht enthalten

Clinically Meaningful Changes (CMC): Eine Verbesserung der Lebensqualität war definiert als eine Verbesserung von 10 Punkten in der globalen FACT-P Auswertung, welche bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen, die mindestens 3 Wochen auseinander lagen, im Vergleich zum Studienbeginn erzielt werden musste. Da klinisch bedeutende Veränderungen (CMC) durch einen Unterschied von 6 bis 10 Punkten in der FACT-P Gesamtpunktzahl abgebildet werden [Cella 2009], handelt es sich bei der im Dossier verwendeten Differenz von 10 Punkten um eine Differenz, die zur Bewertung einer Verbesserung der Lebensqualität geeignet ist.

EQ-5D

Der *European Quality of Life Five-Domain Scale* (EQ-5D)-Fragebogen, bestehend aus zwei Teilen, ist ein patientenrelevantes, innerhalb Europas verwendetes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes und der Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Mit dem EQ-5D werden die Domänen Beweglichkeit, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit erfasst. Die Domänen werden mittels einer 3-Punktskala („kein Problem“ bis „ernsthaftes Problem“) bewertet. Im zweiten Teil des Fragebogens, der „*Visual Analogue Scale*“ (VAS), machen die Patienten auf einer Skala von 100 Punkten (0 = schlechtester, 100 = bester vorstellbarer Zustand) eine generelle Angabe zu ihrem Gesundheitszustand. [Oemar 2013]

Sicherheit

Der patientenrelevante Endpunkt „Sicherheit“ beinhaltet die Parameter: „unerwünschte Ereignisse (UE)“, „UE nach CTCAE Grad ≥ 3“, „schwerwiegende UE (SUE)“, „Studienabbruch aufgrund UE“, und „Tod aufgrund UE“.

Darüber hinaus werden unerwünschte Ereignisse differenziert nach *Standardised MedDRA Query* (SMQs) und ausgewählten *Preferred terms* dargestellt. Für die Selektion der individuellen unerwünschten Ereignisse wurde die Tabelle 1 der aktuellen *Summary of Product Characteristics* (SmPC; deutsch: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) herangezogen. [Astellas Pharma GmbH 2014] Dabei wurden die in den klinischen Studien identifizierten sehr häufigen und häufigen Nebenwirkungen für eine weitere Analyse ausgewählt. Die häufigen unerwünschten Ereignisse des Nervensystems „Gedächtnisstörung, Amnesie und Aufmerksamkeitsstörung“ wurden in der übergeordneten Systemorganklasse (*high level term*) „Kognitive Beeinträchtigung“ zusammengefasst. Die ebenso häufigen Nebenwirkungen Juckreiz und trockene Haut werden aufgrund ihres Schweregrades nicht berücksichtigt.

Die Patientenrelevanz rührt daher, dass unerwünschte Wirkungen einen individuell wahrgenommenen oder objektiv feststellbaren physischen oder psychischen Schaden für den Patienten darstellen, der zu einer mehr oder weniger starken kurz- oder langfristigen Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führt oder führen kann. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013a]

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.

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

---

[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.*

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 gemacht:

Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS):

1. Anstatt einer zentral unabhängigen Auswertung des radiographisch progressionsfreien Überlebens wurde der Endpunkt basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes ausgewertet.

2. Basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes wurde für die Analyse des rPFS der Stichtag der Interimsanalyse des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als Auswertungszeitpunkt herangezogen.

3. Patienten, welche die Behandlung ohne Nachweis einer Progression der Erkrankung oder Tod während der Studie abgebrochen haben, wurden betrachtet, als hätten sie am letzten Tag der Studienmedikation ein rPFS Ereignis gehabt.

4. Patienten, welche aufgrund jeglichen Grundes vor einer nachweisbaren Progression der Erkrankung gestorben waren, wurden betrachtet, als hätten sie ein rPFS Ereignis gehabt, unabhängig von der Länge der Zeit nach Therapieabbruch.

5. Patienten, welche ein skelettales Ereignis erfahren haben, einschließlich einer Strahlentherapie für Prostatakrebs ohne nachweisbare Progression der Erkrankung, wurden betrachtet, als hätten sie ein rPFS Ereignis am Datum des frühesten Ereignisses oder Intervention gehabt. Dasselbe gilt für Patienten, die eine antineoplastische Therapie ohne Nachweis einer Progression der Erkrankung erhalten hatten.

6. Das Datum der nächsten geplanten Visite wurde herangezogen, wenn eine Progression an einer ungeplanten Visite ermittelt wurde.

7. Patienten mit einer Progression in den Weichteilgeweben wurden zensiert, wenn sie nicht bis zur Woche 13 eine Bestätigung durch eine Computertomographie (CT) erhalten haben.

Patienten mit einer Progression der Erkrankung im Knochen benötigten eine Bestätigung per CT gemäß Protokoll.

8. Patienten, welche die Therapie primär aufgrund einer klinischen Progression abgebrochen hatten, wurden betrachtet, als hätten sie eine Progression der Erkrankung zum Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation gehabt.

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 PREVAIL *a priori* definiert:

Endpunkt „Gesamtüberleben“:

- *ECOG Performance Status* (0 vs. 1) zu Studienbeginn
- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Region (Nord Amerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
- *Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose
- Progressionstyp bei Studieneintritt (nur PSA-Progression vs. Radiographische Progression mit oder ohne PSA-Progression)
- Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)
- PSA-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)

Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“:

- *ECOG Performance Status* (0 vs. 1) zu Studienbeginn
- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Region (Nord Amerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
- *Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose
- Progressionstyp bei Studieneintritt (nur PSA-Progression vs. Radiographische Progression mit oder ohne PSA-Progression)
- Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)
- PSA-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Bisphosphonat oder Denosumab Medikation zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“:

- *ECOG Performance Status* (0 vs. 1) zu Studienbeginn
- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Region (Nord Amerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
- *Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose
- Progressionstyp bei Studieneintritt (nur PSA-Progression vs. Radiographische Progression mit oder ohne PSA-Progression)
- Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)
- PSA-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Bisphosphonat oder Denosumab Medikation zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“:

- *ECOG Performance Status* (0 vs. 1) zu Studienbeginn
- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Region (Nord Amerika vs. Europa vs. Rest der Welt)
- *Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose
- Progressionstyp bei Studieneintritt (nur PSA-Progression vs. Radiographische Progression mit oder ohne PSA-Progression)
- Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)
- PSA-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Bisphosphonat oder Denosumab Medikation zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Sicherheitsendpunkte („unerwünschte Ereignisse“, „unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“, „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“):

- Auswertungszeitraum (1-90 Tage, 1-180 Tage, 1-365 Tage)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre, < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre, < 85 vs. ≥ 85 Jahre)
- Body Mass Index (BMI) zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Region (Nord Amerika vs. Europa 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, Lebensqualität, Sicherheit), sofern noch nicht *a priori* berechnet, zusätzlich folgende Analysen *a posteriori* durchgeführt:

- Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

- Region (Deutschland vs. Europa)
- Region (Europa vs. Nicht-Europa)
- *Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)
- Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)
- Knochenmetastasen (ja vs. nein)

Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)

In der PREVAIL-Studie war eine Altersunterteilung < 75 vs. ≥ 75 Jahre *a priori* im Statistischen Analyseplan 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 2014]

In Anlehnung an die deutsche S3-Leitlinie von Wirth et al. erschien eine Differenzierung zwischen *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 2014]

Der *ECOG Performance Status* fand keine Anwendung, da in der PREVAIL-Studie nur Patienten mit *ECOG*-Status 0-1 (ohne ≥ 2) eingeschlossen waren.

Berechnungsmethoden Interaktionsterme bei Subgruppen

Für die Subgruppenauswertung der *Time-to-event*-Endpunkte erfolgte eine Regressionsanalyse mittels *Cox Proportional Hazard Model*. Grafisch werden die Auswertungen zudem durch Kaplan-Meier-Plots ergänzt. Dichotome Endpunkte wurden mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells bewertet. Für die Schätzung des relativen Risikos kam zusätzlich ein Log-Binomialmodell (SAS Prozedur proc GENMOD) zum Einsatz. Die

Risikodifferenz wurde mittels binomialem Regressionsmodell bewertet. Die Auswertung der Eventraten pro 100 Patientenjahre wurde mit dem Poisson-Regressionsmodell (SAS Prozedur proc GENMOD mit Poisson-Verteilung) ausgewertet. Für Suppengruppenanalysen der kontinuierlichen Endpunkte kam ein ANOVA-Modell zum Einsatz. Zusätzlich wurden mit Ausnahme der individuellen UEs für dichotome Ereignisse, bei denen in einer Subgruppenkategorie keine Patienten mit einem Ereignis auftraten und somit aufgrund des verwendeten Modells keine Interaktionsterme berechnet werden konnten, die Interaktionsterme mittels *Review-Manager*, mit der Methode nach Deeks berechnet. Für diese Subgruppen wurden in einem ersten Schritt mittels *Review-Manager*, Version 5.3, Tests auf Interaktionen durchgeführt. [Deeks 2010] Hierfür wurde ein Test auf Heterogenität für die entsprechenden Subgruppen durchgeführt.

Das Ergebnis für den jeweiligen Interaktionstest wurde als Beleg auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen gewertet, wenn ein p-Wert von ≤ 0,05 vorlag und als Hinweis auf eine Interaktion zwischen den Subgruppen, wenn ein p-Wert ≤ 0,2 vorlag. Lag mindestens ein Hinweis oder aber ein Beleg auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, so wurden neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse berichtet und die jeweiligen Kaplan-Meier Plots dargestellt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013a]

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

[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.*

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.*
- *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

[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.*

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 4-6: 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**
MDV3100-03 (PREVAIL)	ja	ja	abgeschlossen	Beginn: 28.09.2010 Data cut off: 16.09.2013	1. Enzalutamid 160 mg + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation 2. Placebo + abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation
MDV3100-09 (STRIVE)	nein	ja	laufend	24 Monate	1. Enzalutamid 160 mg 2. Bicalutamid 50 mg
MDV3100-10	nein	ja	laufend	50 Monate	1. Enzalutamid 160 mg + Abirateronacetat 1000 mg + Prednison 10 mg 2. Placebo + Abirateronacetat 1000 mg + Prednison 10 mg
9785-CL-0003	nein	ja	abgeschlossen	58 Tage	1. Enzalutamid Kapsel 160 mg 2. Enzalutamid Tablette 160 mg
9785-CL-0222 (TERRAIN)	nein	ja	laufend	33 Monate	1. Enzalutamid 160 mg 2. Bicalutamid 50 mg

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Informationen in Tabelle 4-6 geben den Stand zum 20.10.2014 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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)
MDV3100-10	Verletzt Einschlusskriterium E3 (Enzalutamid + Abirateronacetat)
9785-CL-0003	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Enzalutamid Tablette)
9785-CL-0222 (TERRAIN)	Verletzt Einschlusskriterium E4 (Bicalutamid)

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 1: 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 23./24.10.2014 ergab 492 relevante Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (59) sowie der Selektion entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract (426), wurden insgesamt 7 Publikationen im Volltext gesichtet. Hiervon wurden 6 Publikationen ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium E1 (Studientyp (Design)) bzw. Ausschlusskriterium A1 (Doppelpublikation) verletzten. Somit liegt eine relevante Publikation vor.

Studie PREVAIL

Publikationen (alphabetisch geordnet):

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. [Beer 2014]

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

1. Armstrong, A. J., Tombal, B., Sternberg, C. N., Higano, C. S., Rathkopf, D. E. et al. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from PREVAIL, a phase 3 study of enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). Journal of Clinical Oncology 2014; 32(15). [Armstrong 2014]

2. Evans, C., S. Higano, C., Keane, T., Andriole, G., Saad, F. et al. Late-breaking abstract: The prevail study: Primary and non-visceral / visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic prostate cancer (MPC) that had progressed on adt. Journal of Urology 2014; 191(4): e223-e224. [Evans 2014]

3. Tombal, B., Iversen, P., Miller, K., Tammela, T., Borre, M. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration resistant prostate cancer (MCRPC): Primary and European regional results of the phase 3 prevail study. European Urology, Supplements 2014; 13(1): LBA3. [Tombal 2014]

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 4-6) 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 4-8: 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)**
PREVAIL	**ClinicalTrials.gov:** NCT01212991 [Medivation 2014a] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2010-020821-41 [Medivation 2011] **ICTRP Search Portal:** EUCTR2010-020821-41-DE [Medivation 2010a] **PharmNet.Bund:** 2010-020821-41 [Medivation 2010b]	ja	ja [Beer 2014]	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 4-8 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*, PharmNet.Bund) wurde am 16.01.2014 durchgeführt. Ein Update der Recherche erfolgte am 20.10.2014.

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 (Vergleichsgruppe, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: 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])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Vergleichsgruppe* kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PREVAIL	ja	ja	nein	ja [Medivation 2014b]	ja **ClinicalTrials.gov:** NCT01212991 [Medivation 2014a] **EU Clinical Trials Register:** EudraCT Number: 2010-020821-41 [Medivation 2011] **ICTRP Search Portal:** EUCTR2010-020821-41-DE [Medivation 2010a] **PharmNet.Bund:** 2010-020821-41 [Medivation 2010b]	ja [Beer 2014]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						

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.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Vergleichsgruppe: Placebo +Androgendeprivationstherapie

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 4-10: 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**
PREVAIL	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch, multi-national, Phase III Studie	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugs-therapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	Enzalutamid + ADT (n = 872); Placebo + ADT (n = 845)	09/2010 – 09/2013 (Datenschnitt: Interimsanalyse) *Screening*: Woche -4 bis -1 (28 Tage). *Behandlung:* Die Studientherapie erfolgte bis zum Auftreten einer radiographischen Progression oder eines skelettalen Ereignisses und 1) Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie 2) Einsatz eines Wirkstoffes zur Behandlung von Prostatakrebs. *Nachbeobachtung:* Bis 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation erfolgte ein „*safety follow-up*“. Alle Patienten werden auf Überleben oder bis zum Tag des Todes beobachtet.	28.09.2010 – 16.09.2013 Weltweite Durchführung in 207 Studienzentren (USA, Kanada, England, Frankreich, Spanien, Deutschland, Dänemark, Schweden, Finnland, Italien, Polen, Niederlande, Belgien, Österreich, Russland, Litauen, Slowakei, Israel, Australien, Singapur, Südkorea, Japan)	**Primäre Endpunkte:** - Gesamtüberleben - Radiographisch progressionsfreies Überleben **Sekundäre Endpunkte:** - Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettalen Ereignisses - Zeit bis zur Einleitung einer zytotoxischen Chemotherapie - Zeit bis zur PSA-Progression - Lebensqualität - Schmerz - Sicherheit

Tabelle 4-11: 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.***

PREVAIL	Enzalutamid 160 mg pro Tag (4 Kapseln je 40 mg)
	+
	Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analoga)
		Placebo
		(4 Kapseln täglich)
		+
		Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (LHRH-Analoga)
			Die Patienten durften keine vorherige zytotoxische Chemotherapie für Prostatakrebs erhalten oder innerhalb der vierwöchigen *Screening*-Periode Opiat-Analgetika für Schmerzen bedingt durch Prostatakrebs eingenommen haben.
			Folgende Medikamente durften während der *Screening*-Periode nicht eingenommen werden:
			- Flutamid
			- Bicalutamid oder Nilutamid (6 Wochen *wash-out* notwendig)
			- 5-α-Reduktase-Inhibitoren (Finasterid, Dutasterid)
			- Östrogene
			- Cyproteronacetat
			- Antitumorale Wirkstoffe gegen Prostatakrebs
			- Systemisch wirksame Glukokortikoide, die > 10 mg pro Tag Prednison entsprechen
			- Androgene
			- Behandlung mit pflanzlichen Arzneimitteln, die für ihre hormonelle Anti-Prostatakrebs-Aktivität und/oder für ihre PSA-Level Senkung bekannt sind.
			- Prüfsubstanzen:
			  o Patienten, die an Studien mit Medikamenten teilgenommen haben, die die Androgensynthese oder den Adrogenrezeptor blockieren.
			  o Patienten, die bereits an einer vorherigen Studie mit Enzalutamid teilgenommen haben.
			Folgende Medikamente sollten während der *Screening*-Periode und der aktiven Behandlung beibehalten werden:
			- Bisphosphonate oder weitere zugelassene Knochen anvisierende Wirkstoffe für die Behandlung des metastasierenden Prostatakarzinoms
			- LHRH-Analoga
			Folgende Medikamente waren während der Studie erlaubt:
			- Bluttransfusionen und Wachstumsfaktoren
			- Steroide bis zu einer äquivalenten Dosis von 10 mg Prednison pro Tag

	- Schmerztherapie nach derzeitigem Therapiestandard - Strahlentherapie - Vakzine Therapien - Palliative operative Verfahren zur Behandlung von skelettalen Ereignissen Folgende Therapien waren erlaubt sobald der Patient eine radiographische Progression oder ein skelettales Ereignis aufwies: - Hormontherapien mit anderen Antiandrogenen - Anti-Tumor Behandlung Eine Androgendeprivationstherapie musste während der Studie fortgeführt werden. Sobald die ADT beendet wurde, musste der Patient aus der Studie ausgeschlossen werden. Tabelle 4-12 zeigt die Begleitmedikationen, die bei mehr als 5 % der Patienten in jeder Behandlungsgruppe zum Einsatz gekommen sind.
ADT: Androgendeprivationstherapie; LHRH: luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon	

Tabelle 4-12: Auflistung der Begleitmedikamente, welche mehr als 5 % der Patienten des jeweiligen Arms während der Behandlung erhielten

Begleitmedikamente	**Enzalutamid (N=871)**	**Vergleichsgruppe (N=844)**
Anzahl der Patienten, welche mindestens ein Begleitmedikament bekamen	871 (100 %)	842 (99,8 %)
Medikamente des Renin-Angiotensin-Systems	439 (50,4 %)	380 (45,0 %)
Lisinopril	53 (6,1 %)	50 (5,9 %)
Perindopril	47 (5,4 %)	32 (3,8 %)
Ramipril	84 (9,6 %)	58 (6,9 %)
Analgetika	560 (64,3 %)	505 (59,8 %)
Fentanyl	48 (5,5 %)	52 (6,2 %)
Morphin	95 (10,9 %)	84 (10,0 %)
Oxycodon	99 (11,4 %)	83 (9,8 %)
Panadeine co (Codeinphosphat, Paracetamol)	70 (8,0 %)	81 (9,6 %)
Paracetamol	416 (47,8 %)	371 (44,0 %)
Tramadol	101 (11,6 %)	74 (8,8 %)
Antianämische Zubereitungen	113 (13,0 %)	66 (7,8 %)
Eisen	50 (5,7 %)	29 (3,4 %)
Antibiotika (systemische Gabe)	313 (35,9 %)	244 (28,9 %)
Amoxicillin	60 (6,9 %)	37 (4,4 %)
Ciprofloxacin	59 (6,8 %)	44 (5,2 %)
Antidiarrhoische, antientzündliche/ anti-infektive Wirkstoffe des Darmes	90 (10,3 %)	68 (8,1 %)
Loperamid	48 (5,5 %)	41 (4,9 %)
Antiemetika	72 (8,3 %)	65 (7,7 %)
Ondansetron	50 (5,7 %)	34 (4,0 %)
Antiinflammatorische und antirheumatische Wirkstoffe	440 (50,5 %)	379 (44,9 %)
Diclofenac	107 (12,3 %)	94 (11,1 %)
Ibuprofen	203 (23,3 %)	162 (19,2 %)
Naproxen	57 (6,5)	45 (5,3 %)
Antithrombotische Medikamente	418 (48,0 %)	376 (44,5 %)
Acetylsalicylsäure	284 (32,6 %)	234 (27,7 %)
Clopidogrel	47 (5,4 %)	36 (4,3 %)
Enoxaparin	42 (4,8 %)	53 (6,3 %)
Warfarin	46 (5,3 %)	57 (6,8 %)
ß-Blocker	225 (25,8 %)	204 (24,2 %)
Atenolol	44 (5,1 %)	44 (5,2 %)
Bisoprolol	51 (5,9 %)	45 (5,3 %)
Metoprolol	78 (9,0 %)	72 (8,5)
Calcium-Kanal Blocker	225 (25,8 %)	176 (20,9 %)
Amlodipin	146 (16,8 %)	100 (11,8 %)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid (N=871)**	**Vergleichsgruppe (N=844)**
Kortikosteroide (systemische Gabe)	231 (26,5 %)	255 (30,2 %)
Dexamethason	86 (9,9 %)	99 (11,7 %)
Prednisolon	50 (5,7 %)	61 (7,2 %)
Prednison	78 (9,0 %)	91 (10,8 %)
Diuretika	218 (25,0 %)	177 (21,0 %)
Furosemid	79 (9,1 %)	88 (10,4 %)
Hydrochlorothiazid	73 (8,4 %)	42 (5,0 %)
Protonenpumpeninhibitoren	363 (41,7 %)	320 (37,9 %)
Esomeprazol	52 (6,0 %)	41 (4,9 %)
Omeprazol	121 (13,9 %)	116 (13,7 %)
Pantoprazol	96 (11,0 %)	84 (10,0 %)
Medikamente für funktionelle gastrointestinale Erkrankungen	150 (17,2 %)	114 (13,5 %)
Metoclopramid	84 (9,6 %)	73 (8,6 %)
Medikamente für Knochenerkrankungen	303 (34,8 %)	296 (35,1 %)
Denosumab	82 (9,4 %)	58 (6,9 %)
Zoledronsäure	184 (21,1 %)	199 (23,6 %)
Antidiabetika	134 (15,4 %)	134 (15,9 %)
Metformin	91 (10,4 %)	92 (10,9 %)
Endokrine Therapie	831 (95,4 %)	807 (95,6 %)
Goserelin	352 (40,4 %)	356 (42,2 %)
Leuprorelin	378 (43,4 %)	359 (42,5 %)
Triptorelin	86 (9,9 %)	79 (9,4 %)
Laxantien	232 (26,6 %)	193(22,9 %)
Docusat-Natrium	51 (5,9 %)	44 (5,2 %)
Macrogol 3350	50 (5,7 %)	47 (5,6 %)
Lactulose	63 (7,2 %)	38 (4,5 %)
Lipidsenker	382 (43,9 %)	369 (43,7 %)
Atorvastatin	120 (13,8 %)	102 (12,1 %)
Fischöl	63 (7,2 %)	57 (6,8 %)
Rosuvastatin	58 (6,7 %)	49 (5,8 %)
Simvastatin	134 (15,4 %)	111 (13,2 %)
Mineralstoffe	366 (42,0 %)	338 (40,0 %)
Calcium	160 (18,4 %)	164 (19,4 %)
Cholecalciferol, Calcium	64 (7,3 %)	63 (7,5 %)
Kalium	54 (6,2 %)	38 (4,5 %)
Schilddrüsenhormone	50 (5,7 %)	40 (4,7 %)
Levothyroxin	44 (5,1 %)	34 (4,0 %)
Urikosurika	49 (5,6 %)	52 (6,2 %)
Allopurinol	43 (4,9 %)	48 (5,7 %)

Begleitmedikamente	**Enzalutamid (N=871)**	**Vergleichsgruppe (N=844)**
Urologika	210 (24,1 %)	185 (21,9 %)
Tamsulosin	119 (13,7 %)	101 (12,0 %)
Vakzine	73 (8,4 %)	34 (4,0 %)
Influenzavakzine	61 (7,0 %)	28 (3,3 %)
Vitamine	299 (34,3 %)	257 (30,5 %)
Ascorbinsäure	51 (5,9 %)	37 (4,4 %)
Cholecalciferol	37 (4,2 %)	46 (5,5 %)
Multivitamin	66 (7,6 %)	64 (7,6)
Vitamin D	128 (14,7 %)	102 (12,1 %)

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***ECOG Performance status* bei Studienbeginn** **(0, 1, ≥2) n (%)**	**BPI Schmerz-punktzahl (Frage 3)** **N** **(0-1; 2-3; ≥ 4)**	**Dauer der Erkrankung (Monate)** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	**Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn** **n (%)**	**Therapie-abbrecher** **n (%)**
PREVAIL Enzalutamid	872	71,3 (8,5) 43,0 93,0	Status 0: 584 (67,0 %) Status 1: 288 (33,0 %) Status ≥ 2: 0 (0,0 %)	0-1: 569 (66,2 %) 2-3: 275 (32,0 %) ≥ 4: 15 (1,7 %) Fehlend: 13	78,6 (59,1) 0,2 326,6	Knochen: 348 (39,9 %) Weichteilgewebe: 124 (14,2 %) Knochen und Weichteilgewebe: 393 (45,1 %) Keine: 7 (0,8 %)	504 (57,8 %)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	845	71,2 (8,4) 42,0 93,0	Status 0: 585 (69,2 %) Status 1: 260 (30,8 %) Status ≥ 2: 0 (0,0 %)	0-1: 567 (67,5 %) 2-3: 262 (31,2 %) ≥ 4: 11 (1,3 %) Fehlend: 5	76,2 (55,7) 0,1 275,4	Knochen: 335 (39,6 %) Weichteilgewebe: 149 (17,6 %) Knochen und Weichteilgewebe: 355 (42,0 %) Keine: 6 (0,7 %)	783 (92,7 %)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Subgruppen „Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***ECOG Performance status* bei Studienbeginn** **(0, 1, ≥2) n (%)**	**BPI Schmerz-punktzahl (Frage 3)** **(0-1; 2-3; ≥ 4)** **n (%)**	**Dauer der Erkrankung (Monate)** **Mittelwert (Median)**	**Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn** **n (%)**	**Therapie-abbrecher** **n (%)**
Alter < 75 Jahre							
PREVAIL Enzalutamid	555	66,4 (6,1) 43,0 74,0	Status 0: 415 (74,8) Status 1: 140 (25,2) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 365 (65,8) 2-3: 167 (30,1) ≥ 4: 12 (2,2) Fehlend: 11 (2,0)	65,0 (52,2)	Knochen: 222 (40,0) Weichteilgewebe: 79 (14,2) Knochen und Weichteilgewebe: 247 (44,5) Keine: 7 (1,3)	331 (59,6)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	553	66,4 (5,5) 42,0 74,0	Status 0: 419 (75,8) Status 1: 134 (24,2) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 379 (68,5) 2-3: 162 (29,3) ≥ 4: 7 (1,3) Fehlend: 5 (0,9)	66,1 (55,9)	Knochen: 211 (38,2) Weichteilgewebe: 103 (18,6) Knochen und Weichteilgewebe: 236 (42,7) Keine: 3 (0,5)	507 (91,7)
Alter ≥ 75 Jahre							
PREVAIL Enzalutamid	317	80,1 (3,8) 75,0 93,0	Status 0: 169 (53,3) Status 1: 148 (46,7) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 204 (64,4) 2-3: 108 (34,1) ≥ 4: 3 (0,9) Fehlend: 2 (0,6)	102,4 (90,0)	Knochen: 126 (39,7) Weichteilgewebe: 45 (14,2) Knochen und Weichteilgewebe: 146 (46,1) Keine: 0 (0,0)	174 (54,9)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	292	80,4 (4,3) 75,0 93,0	Status 0: 166 (56,8) Status 1: 126 (43,2) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 188 (64,4) 2-3: 100 (34,2) ≥ 4: 4 (1,4) Fehlend: 0 (0,0)	95,6 (80,3)	Knochen: 124 (42,5) Weichteilgewebe: 46 (15,8) Knochen und Weichteilgewebe: 119 (40,8) Keine: 3 (1,0)	277 (94,9)

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Subgruppen „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum**	***ECOG Performance status* bei Studienbeginn (0, 1, ≥2) n (%)**	**BPI Schmerz-punktzahl (Frage 3) (0-1; 2-3; ≥ 4) n (%)**	**Dauer der Erkrankung (Monate) Mittelwert (Median)**	**Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn n (%)**	**Therapie-abbrecher n (%)**
Europa							
PREVAIL Enzalutamid	465	71,2 (8,3) 44,0 90,0	Status 0: 314 (67,5) Status 1: 151 (32,5) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 276 (59,4) 2-3: 165 (35,5) ≥ 4: 14 (3,0) Fehlend: 10 (2,2)	71,4 (59,7)	Knochen: 171 (36,8) Weichteilgewebe: 70 (15,1) Knochen und Weichteilgewebe: 219 (47,1) Keine: 5 (1,1)	277 (59,6)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	446	71,4 (8,2) 42,0 92,0	Status 0: 314 (70,4) Status 1: 132 (29,6) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 265 (59,4) 2-3: 167 (37,4) ≥ 4: 10 (2,2) Fehlend: 4 (0,9)	74,5 (66,2)	Knochen: 162 (36,3) Weichteilgewebe: 80 (17,9) Knochen und Weichteilgewebe: 201 (45,1) Keine: 3 (0,7)	413 (92,6)
Nicht-Europa							
PREVAIL Enzalutamid	407	71,5 (8,8) 43,0 93,0	Status 0: 270 (66,3) Status 1: 137 (33,7) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 293 (72,0) 2-3: 110 (27,0) ≥ 4: 1 (0,2) Fehlend: 3 (0,7)	86,8 (69,0)	Knochen: 177 (43,5) Weichteilgewebe: 54 (13,3) Knochen und Weichteilgewebe: 174 (42,8) Keine: 2 (0,5)	228 (56,0)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	399	71,0 (8,7) 42,0 93,0	Status 0: 271 (67,9) Status 1: 128 (32,1) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 302 (75,7) 2-3: 95 (23,8) ≥ 4: 1 (0,3) Fehlend: 1 (0,3)	78,2 (61,9)	Knochen: 173 (43,4) Weichteilgewebe: 69 (17,3) Knochen und Weichteilgewebe: 154 (38,6) Keine: 3 (0,8)	371 (93,0)

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Subgruppen „Region (Deutschland vs. Europa)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***ECOG Performance status* bei Studienbeginn** **(0, 1, ≥2) n (%)**	**BPI Schmerz-punktzahl (Frage 3)** **(0-1; 2-3; ≥ 4)** **n (%)**	**Dauer der Erkrankung (Monate)** **Mittelwert (Median)**	**Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn** **n (%)**	**Therapie-abbrecher** **n (%)**
Deutschland							
PREVAIL Enzalutamid	41	70,9 (9,1) 49,0 87,0	Status 0: 34 (82,9) Status 1: 7 (17,1) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 23 (56,1) 2-3: 18 (43,9) ≥ 4: 0 (0,0) Fehlend: 0 (0,0)	79,8 (73,2)	Knochen: 11 (26,8) Weichteilgewebe: 7 (17,1) Knochen und Weichteilgewebe: 23 (56,1) Keine: 0 (0,0)	25 (61,0)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	42	70,6 (8,2) 51,0 87,0	Status 0: 37 (88,1) Status 1: 5 (11,9) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 26 (61,9) 2-3: 15 (35,7) ≥ 4: 1 (2,4) Fehlend: 0 (0,0)	71,9 (68,2)	Knochen: 15 (35,7) Weichteilgewebe: 6 (14,3) Knochen und Weichteilgewebe: 21 (50,0) Keine: 0 (0,0)	38 (90,5)
Europa							
PREVAIL Enzalutamid	424	71,2 (8,2) 44,0 90,0	Status 0: 280 (66,0) Status 1: 144 (34,0) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 253 (59,7) 2-3: 147 (34,7) ≥ 4: 14 (3,3) Fehlend: 10 (2,4)	70,6 (58,4)	Knochen: 160 (37,7) Weichteilgewebe: 63 (14,9) Knochen und Weichteilgewebe: 196 (46,2) Keine: 5 (1,2)	252 (59,4)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	404	71,5 (8,2) 42,0 92,0	Status 0: 277 (68,6) Status 1: 127 (31,4) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 239 (59,2) 2-3: 152 (37,6) ≥ 4: 9 (2,2) Fehlend: 4 (1,0)	74,8 (65,5)	Knochen: 147 (36,4) Weichteilgewebe: 74 (18,3) Knochen und Weichteilgewebe: 180 (44,6) Keine: 3 (0,7)	375 (92,8)

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Subgruppen „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum**	***ECOG Performance status* bei Studienbeginn (0, 1, ≥2) n (%)**	**BPI Schmerz-punktzahl (Frage 3) (0-1; 2-3; ≥ 4) n (%)**	**Dauer der Erkrankung (Monate) Mittelwert (Median)**	**Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn n (%)**	**Therapie-abbrecher n (%)**
***Gleason-Score* ≤ 7**							
PREVAIL Enzalutamid	414	71,8 (8,1) 45,0 90,0	Status 0: 267 (64,5) Status 1: 147 (35,5) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 264 (63,8) 2-3: 137 (33,1) ≥ 4: 9 (2,2) Fehlend: 4 (1,0)	97,8 (88,0)	Knochen: 168 (40,6) Weichteilgewebe: 54 (13,0) Knochen und Weichteilgewebe: 187 (45,2) Keine: 5 (1,2)	232 (56,0)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	385	72,4 (7,7) 52,0 92,0	Status 0: 259 (67,3) Status 1: 126 (32,7) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 244 (63,4) 2-3: 133 (34,5) ≥ 4: 4 (1,0) Fehlend: 4 (1,0)	95,1 (89,9)	Knochen: 140 (36,4) Weichteilgewebe: 71 (18,4) Knochen und Weichteilgewebe: 170 (44,2) Keine: 4 (1,0)	360 (93,5)
***Gleason-Score* ≥ 8**							
PREVAIL Enzalutamid	424	70,6 (8,9) 43,0 93,0	Status 0: 295 (69,6) Status 1: 129 (30,4) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 286 (67,5) 2-3: 124 (29,2) ≥ 4: 5 (1,2) Fehlend: 9 (2,1)	54,8 (41,9)	Knochen: 168 (39,6) Weichteilgewebe: 63 (14,9) Knochen und Weichteilgewebe: 191 (45,0) Keine: 2 (0,5)	255 (60,1)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	423	69,8 (8,7) 42,0 93,0	Status 0: 305 (72,1) Status 1: 118 (27,9) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 295 (69,7) 2-3: 121 (28,6) ≥ 4: 6 (1,4) Fehlend: 1 (0,2)	56,1 (40,7)	Knochen: 177 (41,8) Weichteilgewebe: 73 (17,3) Knochen und Weichteilgewebe: 171 (40,4) Keine: 2 (0,5)	388 (91,7)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Subgruppen „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) bei Studienbeginn (ja vs. nein)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter Mittelwert (SD) Minimum Maximum**	***ECOG Performance status* bei Studienbeginn (0, 1, ≥2) n (%)**	**BPI Schmerz-punktzahl (Frage 3) (0-1; 2-3; ≥ 4) n (%)**	**Dauer der Erkrankung (Monate) Mittelwert (Median)**	**Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn n (%)**	**Therapie-abbrecher n (%)**
Viszerale Erkrankung bei Studienbeginn: Ja							
PREVAIL Enzalutamid	98	72,9 (8,2) 43,0 88,0	Status 0: 59 (60,2) Status 1: 39 (39,8) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 60 (61,2) 2-3: 36 (36,7) ≥ 4: 1 (1,0) Fehlend: 1 (1,0)	90,1 (80,2)	Knochen: 0 (0,0) Weichteilgewebe: 18 (18,4) Knochen und Weichteilgewebe: 80 (81,6) Keine: 0 (0,0)	69 (70,4)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	106	71,0 (7,6) 53,0 89,0	Status 0: 67 (63,2) Status 1: 39 (36,8) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 65 (61,3) 2-3: 40 (37,7) ≥ 4: 0 (0,0) Fehlend: 1 (0,9)	73,3 (65,5)	Knochen: 0 (0,0) Weichteilgewebe: 22 (20,8) Knochen und Weichteilgewebe: 84 (79,2) Keine: 0 (0,0)	104 (98,1)
Viszerale Erkrankung bei Studienbeginn: Nein							
PREVAIL Enzalutamid	774	71,1 (8,5) 44,0 93,0	Status 0: 525 (67,8) Status 1: 249 (32,2) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 509 (65,8) 2-3: 239 (30,9) ≥ 4: 14 (1,8) Fehlend: 12 (1,6)	77,1 (61,2)	Knochen: 348 (45,0) Weichteilgewebe: 106 (13,7) Knochen und Weichteilgewebe: 313 (40,4) Keine: 7 (0,9)	436 (56,3)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	739	71,3 (8,5) 42,0 93,0	Status 0: 518 (70,1) Status 1: 221 (29,9) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 502 (67,9) 2-3: 222 (30,0) ≥ 4: 11 (1,5) Fehlend: 4 (0,5)	76,7 (64,4)	Knochen: 335 (45,3) Weichteilgewebe: 127 (17,2) Knochen und Weichteilgewebe: 271 (36,7) Keine: 6 (0,8)	680 (92,0)

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Subgruppen „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **Mittelwert (SD)** **Minimum** **Maximum**	***ECOG Performance status* bei Studienbeginn** **(0, 1, ≥2) n (%)**	**BPI Schmerz-punktzahl (Frage 3)** **(0-1; 2-3; ≥ 4)** **n (%)**	**Dauer der Erkrankung (Monate)** **Mittelwert (Median)**	**Lokalisation der Metastasen bei Studienbeginn** **n (%)**	**Therapie-abbrecher** **n (%)**
Knochenmetastasen: Ja							
PREVAIL Enzalutamid	741	71,4 (8,6) 43,0 93,0	Status 0: 492 (66,4) Status 1: 249 (33,6) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 478 (64,5) 2-3: 240 (32,4) ≥ 4: 13 (1,8) Fehlend: 10 (1,3)	77,1 (59,6)	Knochen: 348 (47,0) Weichteilgewebe: 0 (0,0) Knochen und Weichteilgewebe: 393 (53,0) Keine: 0 (0,0)	449 (60,6)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	690	71,3 (8,4) 42,0 93,0	Status 0: 476 (69,0) Status 1: 214 (31,0) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 454 (65,8) 2-3: 221 (32,0) ≥ 4: 10 (1,4) Fehlend: 5 (0,7)	71,9 (59,5)	Knochen: 335 (48,6) Weichteilgewebe: 0 (0,0) Knochen und Weichteilgewebe: 355 (51,4) Keine: 0 (0,0)	647 (93,8)
Knochenmetastasen: Nein							
PREVAIL Enzalutamid	131	71,0 (8,1) 46,0 90,0	Status 0: 92 (70,2) Status 1: 39 (29,8) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 91 (69,5) 2-3: 35 (26,7) ≥ 4: 2 (1,5) Fehlend: 3 (2,3)	87,0 (76,8)	Knochen: 0 (0,0) Weichteilgewebe: 124 (94,7) Knochen und Weichteilgewebe: 0 (0,0) Keine: 7 (5,3)	56 (42,7)
PREVAIL Vergleichs-gruppe	155	70,8 (8,4) 48,0 92,0	Status 0: 109 (70,3) Status 1: 46 (29,7) Status ≥ 2: 0 (0,0)	0-1: 113 (72,9) 2-3: 41 (26,5) ≥ 4: 1 (0,6) Fehlend: 0 (0,0)	95,6 (89,2)	Knochen: 0 (0,0) Weichteilgewebe: 149 (96,1) Knochen und Weichteilgewebe: 0 (0,0) Keine: 6 (3,9)	137 (88,4)

Tabelle 4-20: Beobachtungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der ITT-Population für das „Gesamtüberleben“ – 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				
PREVAIL	872	20,7 20,3 (6,1) 0,7/35,5	845	19,1 18,8 (7,0) 0,6/35,5
Subgruppen				
Alter < 75 Jahre	555	20,2 20,4 (6,0) 0,7/33,6	553	19,2 19,3 (6,8) 0,6/35,5
Alter ≥ 75 Jahre	317	19,8 20,0,(6,2) 1,9/35,5	292	18,6 17,7 (7,3) 1,3/31,6
Region Europa[a]	465	19,6 19,9 (5,7) 1,1/31,8	446	19,0 18,3 (6,7) 0,7/32,2
Region Nicht-Europa	407	21,1 20,7 (6,4) 0,7/35,5	399	19,2 19,3 (7,2) 0,6/35,5
Deutschland ja	41	17,7 17,6 (3,6) 7,2/23,8	42	17,4 16,0 (5,2) 4,3/22,6
Deutschland (in Europa) nein	424	19,8 20,1 (5,9) 1,1/31,8	404	19,2 18,6 (6,8) 0,7/32,2
Gleason-Score ≤ 7	414	21,0 20,9 (6,0) 1,1/35,5	385	19,4 18,9 (6,8) 1,3/35,5
Gleason-Score ≥ 8	424	19,4 19,6 (6,0) 0,7/32,4	423	18,8 18,7 (7,1) 0,6/32,2
Viszerale Erkrankung ja	98	18,7 18,6 (7,9) 0,7/32,7	106	18,3 17,5 (8,2) 1,3/33,8
Viszerale Erkrankung nein	774	20,4 20,5 (5,8) 1,1/35,5	739	19,2 19,0 (6,8) 0,6/35,5
Knochenmetastasen ja	741	19,9 20,0 (6,1) 0,7/35,5	690	18,8 18,5 (7,1) 0,6/35,5
Knochenmetastasen nein	131	21,2 21,6 (5,6) 1,1/31,3	155	19,9 19,9 (6,2) 3,9/31,6
a: inklusive Russland und Israel				

Tabelle 4-21: Beobachtungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der *Safety*-Population – 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				
PREVAIL	871	17,1 16,3 (7,4) 0,7/35,6	844	5,4 7,7 (6,0) 0,7/31,7
Subgruppen				
Alter < 75 Jahre	554	17,0 16,1 (7,3) 0,7/33,8	552	5,1 7,7 (6,1) 0,7/31,7
Alter ≥ 75 Jahre	317	17,1 16,5 (7,6) 1,8/35,6	292	5,6 7,7 (5,6) 0,9/27,7
Region Europa[a]	464	17,4 16,0 (7,1) 0,9/31,4	446	5,2 7,6 (5,9) 0,7/28,3
Region Nicht-Europa	407	16,7 16,6 (7,8) 0,7/35,6	398	5,5 7,9 (6,0) 0,9/31,7
Deutschland ja	41	15,3 14,1 (5,6) 2,1/23,7	42	3,8 5,7 (4,9) 1,2/19,5
Deutschland (in Europa) nein	423	17,5 16,2 (7,2) 0,9/31,4	404	5,3 7,8 (6,0) 0,7/28,3
Gleason-Score ≤ 7	413	17,5 17,0 (7,3) 0,9/35,6	385	5,2 7,8 (6,0) 0,9/28,7
Gleason-Score ≥ 8	424	16,4 15,5 (7,3) 0,7/32,2	422	5,3 7,6 (5,9) 0,7/31,7
Viszerale Erkrankung ja	98	14,8 14,1 (8,3) 0,7/33,1	106	4,6 5,9 (4,4) 1,0/25,8
Viszerale Erkrankung nein	773	17,4 16,5 (7,2) 0,9/35,6	738	5,5 8,0 (6,1) 0,7/31,7
Knochenmetastasen ja	740	16,6 15,9 (7,3) 0,7/35,6	689	5,1 7,4 (5,7) 0,7/31,7
Knochenmetastasen nein	131	18,9 18,3 (7,5) 1,1/31,4	155	5,9 9,1 (6,8) 1,2/31,4
a: inklusive Russland und Israel				

Tabelle 4-22: Behandlungszeit der Studienpopulation und Subgruppen in der *Safety*-Population – 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				
PREVAIL	871	16,6 15,8 (7,6) 0,2/35,6	844	4,6 7,0 (6,1) 0,1/31,7
Subgruppen				
Alter < 75 Jahre	554	16,6 15,7 (7,5) 0,2/33,8	552	4,4 7,1 (6,2) 0,3/31,7
Alter ≥ 75 Jahre	317	16,6 16,1 (7,9) 0,9/35,6	292	4,9 7,0 (5,7) 0,1/27,7
Region Europa[a]	464	16,7 15,5 (7,3) 0,3/30,9	446	4,4 6,9 (6,0) 0,3/28,3
Region Nicht-Europa	407	16,6 16,2 (8,0) 0,2/35,6	398	4,6 7,2 (6,1) 0,1/31,7
Deutschland ja	41	14,8 13,6 (5,9) 1,8/23,7	42	3,6 5,1 (5,1) 0,6/19,5
Deutschland (in Europa) nein	423	16,8 15,7 (7,4) 0,3/30,9	404	4,6 7,1 (6,1) 0,3/28,3
Gleason Score ≤ 7	413	17,2 16,6 (7,6) 0,3/35,6	385	4,4 7,1 (6,1) 0,1/28,7
Gleason Score ≥ 8	424	16,0 15,1 (7,5) 0,2/32,2	422	4,5 7,0 (6,0) 0,3/31,7
Viszerale Erkrankung ja	98	13,9 13,6 (8,5) 0,7/33,1	106	3,7 5,2 (4,4) 0,1/24,8
Viszerale Erkrankung nein	773	16,8 16,1 (7,5) 0,2/35,6	738	4,7 7,3 (6,2) 0,3/31,7
Knochenmetastasen ja	740	16,4 15,5 (7,6) 0,2/35,6	689	4,4 6,7 (5,8) 0,1/31,7
Knochenmetastasen nein	131	18,8 18,0 (7,7) 0,9/31,2	155	5,5 8,4 (6,9) 0,3/30,5
a: inklusive Russland und Israel				

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.

Die Studie PREVAIL ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie. Sie ist multizentrisch angelegt und schloss Chemotherapie-naive erwachsene Männer mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT in die Studie ein. Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit mCRPC mit einem asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Insgesamt wurden 1.717 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 872 Patienten in die Enzalutamid-Gruppe und 845 Patienten in den Vergleichsarm. Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Enzalutamid stimmen mit den Charakteristika der eingeschlossenen Patienten in der Studie überein, wodurch die Studie als Ganzes eine Relevanz für die Bewertung erlangt.

Enzalutamid wurde gemäß dem aktuellen Zulassungsstatus verabreicht. Die Patienten im Enzalutamid-Arm erhielten 160 mg Enzalutamid pro Tag (4 Kapseln je 40 mg). Die Patienten im Vergleichsarm erhielten Placebo, welches im Aussehen mit der Enzalutamid-Therapie identisch war und in der gleichen Frequenz verabreicht wurde. Die Studienbehandlung bestand aus fortlaufenden Zyklen zu je 28 Tagen und musste bis zum Auftreten einer Progression oder eines skelettalen Ereignisses und einem Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer Behandlung mit einem Wirkstoff für Prostatakrebs fortgeführt werden. Patienten mussten zusätzlich zur Studienmedikation die Androgendeprivationstherapie in Form einer operativen Kastration oder einer Behandlung mit einem LHRH-Analogon beibehalten. Nach der Randomisierung erhielten 95,4 % im Enzalutamid-Arm und 95,6 % im Vergleichsarm eine endokrine Therapie mit LHRH-Analoga.

Primäre Endpunkte waren das „Gesamtüberleben“ und das „radiographische progressionsfreie Überleben“. Daneben wurden die „Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettalen Komplikation“, „Schmerz“, „Lebensqualität“, die „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ sowie die Sicherheit erfasst.

Für die Studie waren drei Auswertungszeitpunkte geplant, eine Interimsanalyse sowie die finale Auswertung für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ und eine finale Analyse für den primären Endpunkt „radiographisch progressionsfreies Überleben“. Die finale Auswertung für den Endpunkt rPFS fand am 06. Mai 2012 statt. Eine Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben war nach 444 eingetretenen Todesfällen geplant. Die Interimsanalyse am 16. September 2013 war zugleich die finale Analyse, da die Zielkriterien bereits erreicht wurden. Nach der Entscheidung, dass die Interimsanalyse zugleich die finale Analyse

darstellt, konnten die Patienten des Vergleichsarms zu einer Behandlung mit Enzalutamid wechseln (*Cross-over*). Ein *Long-term Follow-Up* war im Studienprüfplan mit Nachbeobachtungen alle 12 Wochen geplant.

Tabelle 4-13 zeigt, dass die Patientencharakteristika in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar waren. Die Studienpopulation war im Mittel 71,3 (Enzalutamid) bzw. 71,2 Jahre (Vergleichsarm) alt; 67,0 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und 69,2 % in der Vergleichsgruppe hatten einen *ECOG-Performance-Status* von 0. Eine Schmerzpunktzahl von 0 – 1 nach BPI-SF hatten 66,2 % in der Enzalutamid-Gruppe und 67,5 % in der Vergleichsgruppe. Der Mittelwert der Dauer der Erkrankung lag zwischen 76,2 und 78,6 Monaten. Ebenso vergleichbar war die Lokalisation der Erkrankung (Knochen, Weichteilgewebe, Knochen und Weichteilgewebe) bei Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Eine Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zeigte sich darüber hinaus über die Subgruppen hinweg (Tabelle 4-14 - Tabelle 4-19).

Tabelle 4-20 bis Tabelle 4-22 geben einen Überblick über die Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ und die Sicherheitsendpunkte sowie über die Behandlungszeit in der *Safety*-Population. Die Beobachtungsdauer ist für beide Studienarme der ITT-Population, auch über die Subgruppen hinweg, vergleichbar und lag im Median (Minimum; Maximum) bei 20,7 (0,7; 35,5) in der Enzalutamid-Gruppe und bei 19,1 (0,6; 35,5) in der Vergleichsgruppe (siehe Tabelle 4-20).

Die Sicherheitsendpunkte wurden bis zur *Follow-up*-Visite, 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation, vor der Einnahme eines anderen Prüfmittels oder einer Chemotherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, registriert. Da die genannten Ereignisse im Vergleichsarm deutlich früher auftraten als im Enzalutamid-Arm, unterscheidet sich die Beobachtungsdauer der Studienarme in der *Safety*-Population um knapp 12 Monate voneinander. Der Enzalutamid-Arm wurde im Median (Minimum; Maximum) über 17,5 (0,7; 35,6) Monate, der Vergleichsarm über 5,4 (0,7; 31,7) Monate beobachtet (siehe Tabelle 4-21:).

Die Patienten in der Enzalutamid-Gruppe wurden im Median (Minimum; Maximum) 16,6 (0,2; 35,6) Monate und die Patienten in der Vergleichsgruppe 4,6 (0,1; 31,7) Monate behandelt (siehe Tabelle 4-22). Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse für das Gesamtüberleben hatten 57,8 % der 872 randomisierten Patienten im Enzalutamid-Arm und 92,7 % der 845 randomisierten Patienten im Vergleichsarm die Behandlung der Medikation abgebrochen. Aufgrund einer Progression der Erkrankung hatten 40,7 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und 68,3 % der Patienten in der Vergleichsgruppe die Therapie beendet. Weitere Gründe waren unter anderem unerwünschte Ereignisse (5,6 % Enzalutamid; 6,0 % Vergleichsgruppe) und die Rücknahme der Einwilligungserklärung (2,4 % Enzalutamid; 4,7 % Vergleichsgruppe).

Inwieweit die demografischen Daten und Charakteristika zu Beginn der PREVAIL-Studie mit der mCRPC-Patientenpopulation in Deutschland vergleichbar sind, lässt sich nicht eindeutig beurteilen. Die Übereinstimmung bezüglich Rasse und ethnische Zugehörigkeit sind evident. Valide Daten zu ECOG Performance Status, Alter und Metastasenlokalisation in der deutschen Zielpopulation (erwachsene Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist) 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 Anhaltpunkte oder Gründe, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von der Studienpopulation unterscheiden sollten. Da auch Diagnosekriterien, Behandlungsleitlinien [Cookson 2014, Mottet 2014, Wirth 2014] sowie die verfügbaren Therapieoptionen in Deutschland mit den Ländern, aus denen Patienten in die Studie eingegangen waren, übereinstimmen, steht die Vergleichbarkeit des Versorgungskontextes und damit die Übertragbarkeit der Studienergebnisse außer Frage, zumal Patienten aus Deutschland (83 / 4,8 %) an der Studie teilgenommen haben. Aus Europa (inkl. Israel und Russland) stammten insgesamt 911 Patienten und somit 53,1 % des Studienkollektivs.

Epidemiologische Literatur, die diesbezüglich weiterhelfen könnte, ist nicht verfügbar.

Nach ausführlicher Recherche verblieb einzig der Artikel von Sternberg et al. aus dem ersichtlich wird, dass das Patientenkollektiv der PREVAIL Studie in seinen Charakteristika, beispielsweise hinsichtlich Alter, Metastasenlokalisation und Gleason Score, mit der dort beschriebenen Patientenpopulation in Europa, insbesondere in Deutschland, vergleichbar ist. [Sternberg 2013]

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 4-23: 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			
PREVAIL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der PREVAIL-Studie wurde die Randomisierungssequenz mittels eines computergesteuerten Randomisierungsschemas (permutierte Blockrandomisierung, stratifiziert nach Studienzentrum) erzeugt. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung wurde durch Mitteilung über die Zuweisung der Patienten zu einer Therapiegruppe über ein *interactive voice response system/interactive web response system* (IVRS/IWRS) gewährleistet. Alle Patienten, Untersucher, das Personal der Studienzentren sowie die Mitarbeiter des Sponsors waren verblindet, und die Enzalutamid- und Placebo-Kapseln waren 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. Eine Entblindung der Patienten fand erst nach Durchführung der Interimsanalyse und Erreichung des Zielkriteriums statt. Für Patienten der Vergleichsgruppe bestand die Möglichkeit, im Rahmen einer *open-label*-Verlängerungsphase auf eine Behandlung mit Enzalutamid zu wechseln. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde daher mit „niedrig“ bewertet, da sie die geforderten Kriterien für eine Minimierung des Verzerrungspotenzials erfüllt.

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 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gesamtüberleben**	**Radiographisch progressionsfreies Überleben**	**Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation**	**Schmerz**	**Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie**	**Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D**
PREVAIL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Studie	**Unerwünschte Ereignisse**	**Unerwünschte Ereignisse nach SMQs**	**Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**	**Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**	**Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse**
PREVAIL	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 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 4-25: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod jedweder Ursache. Der Überlebensstatus wurde durch den Untersucher und/oder den Studienkoordinator mittels Kontakt mit dem Patienten, der Familie des Patienten, eines anderen Arztes oder zum Zeitpunkt der regulären *Follow-Up* Visite und für Protokoll-spezifische Analysen (Interimsanalyse) erhoben.

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde daher mit niedrig bewertet.

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 4-27: Ergebnisse für „Gesamtüberleben" in 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**
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	241 (27,6)	32,4 [30,1; n.e.]	845	299 (35,4)	30,2 [28,0; n.e.]	0,71 [0,60; 0,84] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

In der PREVAIL-Studie starben im Auswertungszeitraum unter einer Enzalutamid-Therapie 27,6 % (241/872) der Patienten, wohingegen 35,4 % (299/845) der Patienten in der Vergleichsgruppe verstarben. Das mediane „Gesamtüberleben" in der Enzalutamid-Gruppe betrug 32,4 Monate (95 %-KI [30,1; n.e.]), während Patienten in der Vergleichsgruppe im Median 30,2 Monate (95 %-KI [28,0; n.e.]) überlebten. Die *Hazard Ratio* betrug 0,71 (95 %-KI [0,60; 0,84], p < 0,0001) und zeigte damit einen statistisch signifikanten Vorteil für die Enzalutamid-Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe.

Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ [Medivation 2014b]

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.

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und frühesten Nachweis einer radiographischen Progression oder eines Todeseintrittes jedweder Ursache innerhalb 168 Tage nach Abbruch der Behandlung. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch einen unabhängig und zentral durchgeführten radiologischen Review für CT, MRT und Knochen-Szintigrafie. Eine Untersuchung wurde in Woche 9, 17 und 25 sowie danach alle 12 Wochen vorgenommen. Eine Radiographische Progression wird angenommen, wenn: - in Woche 9 zwei oder mehr neue Läsionen im Knochenscan identifiziert werden, die durch zwei weitere neue Läsionen mittels Knochenscan ≥ 6 Wochen bestätigt werden. - nach Woche 9 zwei neue Läsionen identifiziert werden, müssen diese durch ein erneutes Knochenscan, ebenfalls 6 Wochen später, bestätigt werden. Eine Krankheitsprogression im Weichteilgewebe musste für Analysezwecke nicht durch eine zweite Untersuchung kontrolliert werden. Die Bewertung der radiographischen Progression wurde durch eine unabhängige und zentral durchgeführte radiologische Prüfung auf Basis von *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1. (für Krankheitsprogression im Weichteilgewebe) und den Konsensus-Leitlinien der *Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 2* (PCWG) vorgenommen. Sensitivitätsanalysen wurden ebenfalls unter Verwendung der zentralen Beurteilungskriterien für radiographische Progression durchgeführt. Der Datenschnitt für die primäre Analyse lag bei 410 beobachteten und zentral bestimmten rPFS-Ereignissen zum Zeitpunkt der Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben. Der Stichtag für den Endpunkt war der 6. Mai 2012, nicht wie für alle anderen Analysen der 16. September 2013.

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ 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**
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung der radiographischen Progression erfolgte unabhängig und zentral auf Basis der anerkannten RECIST-Kriterien Version 1.1. (für Krankheitsprogression im Weichteilgewebe) und den Konsensus-Leitlinien der *Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 2* (PCWG). Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „radiographisch progressionsfreies Überleben“ wurde anhand der rPFS-ITT-Population ausgewertet, welche ebenso wie die ITT-Population als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Im Gegensatz zur ITT-Population wurden jedoch 84 Patienten von der Analyse ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt des rPFS-Stichtages noch nicht randomisiert waren. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „radiographisch progressionsfreies Überleben“ wurde daher mit niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Radiographisch progressionsfreies Überleben" in 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**
Radiographisch progressionsfreies Überleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	832[c]	118 (14,2)	n.e. [13,8; n.e.]	801[c]	321 (40,1)	3,9 [3,7; 5,4]	0,19 [0,15; 0,23] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
c: Insgesamt wurden 84 Patienten nicht in die Auswertung einbezogen, da Sie vor dem Datenschnitt nach 410 beobachteten Ereignissen noch nicht randomisiert waren.
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der rPFS ITT-Population.

Das mediane „radiographisch progressionsfreie Überleben" bei Patienten der Enzalutamid-Gruppe wurde noch nicht erreicht (95 %-KI [13,8; n.e.]) im Vergleich zu 3,9 Monaten (95 %-KI [3,7; 5,4]) in der Vergleichsgruppe. Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,19 (95 %-KI [0,15; 0,23], p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. Patienten hatten zum Zeitpunkt der finalen Auswertung unter Enzalutamid somit ein um 81 % reduziertes Risiko für eine radiographische Progression im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ (Analyse nach unabhängiger zentraler Auswertung) [Medivation 2014b]

Die Sensitivitätsanalysen für das radiographisch progressionsfreie Überleben zeigten folgende Ergebnisse (siehe auch Abschnitt 4.2.5.4):

1. Anstatt einer zentral unabhängigen Auswertung des radiographisch progressionsfreien Überlebens wurde der Endpunkt basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes ausgewertet:

   HR = 0,22 (95 %-KI [0,18; 0,27]), p < 0,0001

2. Basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes wurde für die Analyse des rPFS der Stichtag der Interimsanalyse des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als Auswertungszeitpunkt herangezogen:

   HR = 0,31 (95 %-KI [0,27; 0,35]), p < 0,0001

3. Patienten, welche die Behandlung ohne Nachweis einer Progression der Erkrankung oder Tod während der Studie abgebrochen haben, wurden betrachtet, als hätten sie am letzten Tag der Studienmedikation ein rPFS Ereignis gehabt:

   HR = 0,19 (95 %-KI [0,15; 0,23]), p < 0,0001

4. Patienten, welche aufgrund jeglichen Grundes vor einer nachweisbaren Progression der Erkrankung gestorben waren, wurden betrachtet, als hätten sie ein rPFS Ereignis gehabt, unabhängig von der Länge der Zeit nach Therapieabbruch:

   HR = 0,17 (95 %-KI [0,15; 0,21]), p < 0,0001

5. Patienten, welche ein skelettales Ereignis erfahren haben, einschließlich einer Strahlentherapie für Prostatakrebs ohne nachweisbare Progression der Erkrankung, wurden betrachtet, als hätten sie ein rPFS Ereignis am Datum des frühesten Ereignisses oder Intervention gehabt. Dasselbe gilt für Patienten, die eine antineoplastische Therapie ohne Nachweis einer Progression der Erkrankung erhalten hatten:

   HR = 0,18 (95 %-KI [0,15; 0,22]), p < 0,0001

6. Das Datum der nächsten geplanten Visite wurde herangezogen, wenn eine Progression an einer ungeplanten Visite ermittelt wurde:
   HR = 0,19 (95 %-KI [0,15; 0,23]), p < 0,0001

7. Patienten mit einer Progression in den Weichteilgeweben wurden zensiert, wenn sie nicht bis zur Woche 13 eine Bestätigung durch eine Computertomographie (CT) erhalten haben. Patienten mit einer Progression der Erkrankung im Knochen benötigten eine Bestätigung per CT gemäß Protokoll:

   HR = 0,23 (95 %-KI [0,19; 0,30]), p < 0,0001

8. Patienten, welche die Therapie primär aufgrund einer klinischen Progression abgebrochen hatten, wurden betrachtet, als hätten sie eine Progression der Erkrankung zum Datum der letzten Einnahme der Studienmedikation gehabt:

   HR = 0,18 (95 %-KI [0,14; 0,22]), p < 0,0001

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigten somit die Ergebnisse der Hauptanalysen.

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.

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

4.3.1.3.1.3 Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation war definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und dem erstem Auftreten einer skelettbezogenen Komplikation. Eine skelettbezogene Komplikation war definiert als eine Bestrahlung des Knochens oder ein chirurgischer Eingriff am Knochen, eine pathologische Knochenfraktur, eine Rückenmarkkompression oder eine Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen. Eine Veränderung der Schmerzmedikation bei Knochenschmerzen oder die Einführung von Biphosphonaten oder Denosumab galt nicht als skelettbezogenes Ereignis. Das Auftreten von skelettbezogenen Komplikationen wurde regelmäßig bei den geplanten und ungeplanten Studienvisiten und bei *long-term follow-up*-Visiten durch den Untersucher oder Studienkoordinator beurteilt und dokumentiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Analysen kein skelettales Ereignis aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienbesuchs zensiert. Patienten bei denen keine Bewertung nach Studienbeginn stattfand, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ 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
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Auftreten skelettbezogener Komplikationen wurde regelmäßig bei den geplanten und ungeplanten Studienvisiten sowie bei *long-term follow-up*-Visiten durch den Untersucher oder Studienkoordinator beurteilt und dokumentiert. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer skelettbezogenen Komplikation“ daher mit niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse)

Endpunkt Studie	**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*[b] [95 %-KI] p-Wert**
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	278 (31,9)	31,1 [29,5; n.e.]	845	309 (36,6)	31,3 [23,9; n.e.]	0,72 [0,61; 0,84] p < 0,0001
Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	181 (20,8)	n.e. [31,1; n.e.]	845	208 (24,6)	31,3 [31,3; n.e.]	0,69 [0,57; 0,84] p = 0,0003
Zeit bis zur Knochenoperation zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	11 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	845	11 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,35; 1,88] p = 0,63
Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	39 (4,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	845	31 (3,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,00 [0,63; 1,61] p = 0,98
Zeit bis zur Rückenmarkkompression zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	39 (4,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	845	40 (4,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,79 [0,51; 1,22] p = 0,28
Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	16 (1,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	845	29 (3,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,45 [0,25; 0,83] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der ITT-Population.

Die mediane „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ war in beiden Studienarmen vergleichbar lang, im Enzalutamid-Arm 31,1 Monate (95 %-KI [29,5; n.e.]), im Vergleichsarm 31,3 Monate (95 %-KI [23,9; n.e.]). Das Risiko einer skelettbezogenen Komplikation war unter einer Behandlung mit Enzalutamid jedoch um 28 % signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe (HR = 0,72, 95 %-KI [0,61; 0,84], p < 0,0001).

Die mediane „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“ als erstes skelettbezogenes Ereignis war im Enzalutamid-Arm zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Im Vergleichsarm betrug die mediane Zeit bis zum Ereignis 31,3 Monate (95 %-KI [31,3; n.e.]. Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,69 (95 %-KI [0,57; 0,84], p = 0,0003) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Behandlung.

Die mediane „Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ war in beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Mit einer *Hazard Ratio* von 0,45 (95 %-KI [0,25; 0,83], p = 0,01) war das Risiko eines Ereignisses unter Enzalutamid statistisch signifikant geringer als unter der Vergleichstherapie.

Für die skelettbezogenen Ereignisse „Zeit bis zur Knochenoperation“ (HR = 0,81 (95 %-KI [0,35; 1,88], p = 0,63), „Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur“ (HR = 1,00 (95 %-KI [0,63; 1,61], p = 0,98) und „Zeit bis zur Rückenmarkkompression“ (HR = 0,79 (95 %-KI [0,51; 1,22], p = 0,28) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen.

Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ [Medivation 2014b]

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

Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“

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

Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Knochenoperation“

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

Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	4/4	4/8	6/14	4/18	7/25	7/32	4/36	2/38	0/38	1/39	0/39	0/39
Patients at Risk	872	843	797	732	674	605	447	286	183	90	24	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	15/15	5/20	1/21	8/29	5/34	1/35	2/37	3/40	0/40	0/40	0/40	0/40
Patients at Risk	845	750	644	585	520	463	319	198	118	59	18	0	0

Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Rückenmarkkompression“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	2/3	3/6	1/7	4/11	1/12	1/13	0/13	3/16	0/16	0/16	0/16
Patients at Risk	872	843	797	732	674	605	447	286	183	90	24	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	12/12	9/21	2/23	1/24	1/25	1/26	3/29	0/29	0/29	0/29	0/29	0/29
Patients at Risk	845	750	644	585	520	463	319	198	118	59	18	0	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“

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.

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

4.3.1.3.1.4 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 4-34: Operationalisierung von „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	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 und die Wirkung von Schmerz auf das tägliche Leben 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-F. Die Bewertung mittels BPI erfolgte zu Studienbeginn, in Woche 13 und in Woche 25. Angaben zur Validität des Fragebogens finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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
PREVAIL	niedrig	ja	Ja (Woche 13)/ nein (Woche 25)[a]	ja	ja	Niedrig (Woche 13)/ hoch (Woche 25)[a]
a: siehe Erläuterung im Text						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Schmerz“wurde mit dem validierten *Brief Pain Inventory short form*-(BPI-SF) Fragebogen erhoben. Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren während der gesamten Studiendauer verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte.

Von einem möglichen Einfluss auf die Verzerrung der Ergebnisse aufgrund eines Therapiewechsels aus der Vergleichsgruppe in die Enzalutamid-Gruppe (*Cross-over*) ist nicht auszugehen. Eine Entblindung der Patienten fand erst nach Durchführung der Interimsanalyse und Erreichung des Zielkriteriums statt.

Das ITT-Prinzip konnte für Auswertungen bis zur Woche 13 adäquat umgesetzt werden. Für die nachfolgenden Datenauswertungen umfasste die Studienpopulation weniger als 70 % der Ausgangspopulation (N = 1.717), was sich inbesondere aus der hohen *Drop-out*-Rate infolge Krankheitsprogression im Vergleichsarm ergab. Ein Vergleich der Studienarme war damit erschwert. Daher wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Schmerz“ in Woche 13 mit niedrig und in Woche 25 mit hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz“ (Veränderung gegenüber Studienbeginn) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn)

Studie	**Enzalutamid Mittelwert (SD**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Mittlere Schmerzintensität (*mean pain intensity score*) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 13										
PREVAIL	763	0,75 (0,98)	0,96 (1,46)	0,24 (1,36)	604	0,69 (0,96)	1,36 (1,61)	0,71 (1,46)	-0,34 [-0,44; -0,23]	p < 0,0001
Mittlere Schmerzintensität (*mean pain intensity score*) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 25										
PREVAIL	698	0,75 (0,98)	1,02 (1,52)	0,30 (1,44)	358	0,69 (0,96)	1,17 (1,60)	0,58 (1,49)	-0,19 [-0,32; -0,06]	p = 0,004
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) (BPI-SF Frage 3) in Woche 13										
PREVAIL	770	1,03 (1,32)	1,42 (2,07)	0,41 (2,01)	611	0,98 (1,28)	1,95 (2,28)	1,03 (2,16)	-0,30 [-0,40; -0,19]	p < 0,0001
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) (BPI-SF Frage 3) in Woche 25										
PREVAIL	705	1,03 (1,32)	1,47 (2,11)	0,49 (2,09)	360	0,98 (1,28)	1,70 (2,30)	0,84 (2,25)	-0,16 [-0,29; -0,04]	p = 0,01
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9) in Woche 13										
PREVAIL	734	0,72 (1,22)	1,02 (1,72)	0,31 (1,67)	589	0,64 (1,16)	1,34 (1,90)	0,77 (1,81)	-0,27 [-0,37; -0,16]	p < 0,0001
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9) in Woche 25										
PREVAIL	674	0,72 (1,22)	0,99 (1,68)	0,30 (1,66)	344	0,64 (1,16)	1,17 (1,82)	0,66 (1,68)	-0,22 [-0,35; -0,09]	p = 0,0009

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
BPI-SF: *Brief Pain Inventory- short form*; SD: *Standard Deviation* ; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Gemessen wurde die Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13 und Woche 25 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-F).

Da sich die Patienten zu Studienbeginn noch in einem asymptomatischem oder mild symptomatischem Stadium der Erkrankung befanden, war eine Veränderung der „mittleren Schmerzintensität“ (*mean pain intensity score)* von klinischer Relevanz. Aufgrund der hohen *Drop-out*-Rate im Vergleichsarm war eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen in Woche 25 jedoch nicht mehr gegeben. Deshalb werden die Ergebnisse sowohl für den Auswertungszeitraum bis zur 13. Woche als auch für die Zeit bis zur 25. Woche dargestellt (Tabelle 4-36).

Die „mittlere Schmerzintensität“ (*mean pain intensity score*) stieg bei Patienten unter Enzalutamid zwischen Studienbeginn und Woche 13 im Mittel um 0,24 (SD: 1,36) Punkte an. Bei Patienten in der Vergleichsgruppe erhöhte sich die Punktzahl im Mittel um 0,71 (SD: 1,46). Die SMD betrug -0,34 (95 %-KI [-0,44; -0,23]) und fiel mit einem p-Wert von $p < 0,0001$ statistisch signfikant zugunsten der Enzalutamid-Behandlung aus.

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)* fiel der Anstieg der Schmerzpunktzahl in Woche 13 in der Enzalutamid-Gruppe im Mittel mit 0,41 (SD: 2,01) und 0,31 (SD: 1,67) geringer aus als in der Vergleichsgruppe mit 1,03 (SD: 2,16) und 0,77 (SD: 1,81). Insgesamt stieg die Schmerzpunktzahl 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)* unter der Behandlung mit Enzalutamid deutlich weniger stark an als in der Vergleichsgruppe. Die SMD betrug -0,30 (95 %-KI [-0,40; -0,19]) und -0,27 (95 %-KI [-0,37; -0,16]) bei jeweils $p < 0,0001$.

Derselbe Trend zeigte sich für beide Teilendpunkte auch in Woche 25. Die SMD betrug hier für die „mittlere Schmerzintensität“ (*mean pain intensity score*) -0,19 (95 %-KI [-0,32; -0,06]) mit einem p-Wert von $p = 0,004$, für den „stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ *(pain severity score)* -0,16 (95 %-KI [-0,29; -0,04]) mit einem p-Wert von $p = 0,01$ und für die „Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ *(pain interference score)* -0,22 (95 %-KI [-0,35; -0,09]) mit einem p-Wert von $p = 0,0009$. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist damit auch hier statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Enzalutamid.

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.

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

4.3.1.3.1.5 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ – RCT

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ ist definiert als die Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Beginn einer Opiattherapie. Die Selektion der Patienten basiert auf der individuellen *post hoc* Auswertung der therapiebegleitenden Opiatgabe jedes einzelnen Patienten anhand des *Case Report Form*. Da eine Opiatgabe aus sehr unterschiedlichen Gründen wie z. B. Husten erfolgte, wurde der Einsatz von Opiaten differenziert nach 1. Opiatgabe zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung 2. Opiatgabe (jeglicher Grund). Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Opiattherapie erhalten hatten, wurden 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation zensiert. Ein Opiatgebrauch vor der Randomisierung ging nicht in die anschließende Analyse ein.

Tabelle 4-38: Opiate zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung (inklusive kombinierter Opiate) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arzneimittel	Enzalutamid (N=872) n (%)	Vergleichsgruppe (N=845) n (%)
PREVAIL	Alle	255 (29,2)	239 (28,3)
	Alfentanil	1 (0,1)	0 (0,0)
	Analgetika	0 (0,0)	1 (0,1)
	Dextropropoxyphenhydrochlorid (Aporex®)	2 (0,2)	2 (0,2)
	Buprenorphin	8 (0,9)	5 (0,6)
	Codein	6 (0,7)	4 (0,5)
	Dextropropoxyphenhydrochlorid und Paracetamol (Di-Gesic®)	1 (0,1)	0 (0,0)
	Dihydrocodein	1 (0,1)	1 (0,1)
	Fentanyl	34 (3,9)	41 (4,9)
	Frosst 282	0 (0,0)	1 (0,1)
	Hydrocodon	3 (0,3)	4 (0,5)
	Hydromorphon	30 (3,4)	16 (1,9)
	Ketobemidon	2 (0,2)	3 (0,4)
	Acetylsalicylsäure und Codein (Kodimagnyl®)	1 (0,1)	0 (0,0)

Studie	Arzneimittel	Enzalutamid (N=872) n (%)	Vergleichsgruppe (N=845) n (%)
	Paracetamol, Koffein und Opiumpulver (Lamaline®)	3 (0,3)	2 (0,2)
	Lenoltec mit Codein Nr. 1	4 (0,5)	10 (1,2)
	Methadon	2 (0,2)	1 (0,1)
	Morphin	69 (7,9)	64 (7,6)
	Ibuprofen, Codeinphosphat und Paracetomal (Myprodol®)	1 (0,1)	0 (0,0)
	Naloxon W/Oxycodon	0 (0,0)	1 (0,1)
	Oxycocet	12 (1,4)	6 (0,7)
	Oxycodon	79 (9,1)	69 (8,2)
	Oxycodon/APAP	0 (0,0)	1 (0,1)
	Paracetamol und Codeinphosphat (Panadeine Co®)	47 (5,4)	59 (7,0)
	Paracetamol und Tramadol	2 (0,2)	0 (0,0)
	Paracetamol und Dihydrocodein (Paramol-118)	1 (0,1)	0 (0,0)
	Pethidin	3 (0,3)	2 (0,2)
	Hydrocodon und Acetaminophen (Procet®)	1 (0,1)	3 (0,4)
	Paracetamol und Dihydrocodein (Remedeine®)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Paracetamol, Koffein und Codein (Solpadeine®)	1 (0,1)	3 (0,4)
	Tapentadol	1 (0,1)	1 (0,1)
	Naloxon Hydrochlorid und Oxycodon Hydrochlorid (Targin®)	11 (1,3)	10 (1,2)
	Tramadol	70 (8,0)	47 (5,6)
	Tramadol und Paracetamol (Ultracet®)	23 (2,6)	21 (2,5)
	Tilidin (Valoron® N)	2 (0,2)	0 (0,0)
	Hydrocodon und Paracetamol (Vicodin®)	15 (1,7)	12 (1,4)

Tabelle 4-39: Opiate zur Schmerzbehandlung jeglicher Grund (inklusive kombinierter Opiate) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arzneimittel	Enzalutamid (N=872) n (%)	Vergleichsgruppe (N=845) n (%)
PREVAIL	Alle	330 (37,8)	307 (36,3)
	Alfentanil	3 (0,3)	2 (0,2)
	Analgetika	1 (0,1)	2 (0,2)
	Dextropropoxyphenhydrochlorid (Aporex®)	2 (0,2)	2 (0,2)
	Buprenorphin	11 (1,3)	6 (0,7)
	Codafen	0 (0,0)	1 (0,1)
	Codein	15 (1,7)	12 (1,4)
	Dihydrocodein, Methylephedrin Hydrochlorid, Chlorphenamin und Koffein (Codenong®)	1 (0,1)	0 (0,0)
	Paracetamol, Codeinphosphat und Phenylephrin Hydrochlorid (Codral® Cold & Flu)	2 (0,2)	1 (0,1)
	Paracetamol, Codeinphosphat und Phenylephrin Hydrochlorid/ Paracetamol, Phenylephrin Hydrochlorid und Chlorpheniramin Maleat (Codral® Daytime/Nightime)	2 (0,2)	0 (0,0)
	Dihydrocodein und Diprophyllin (Coughcode® N)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Dextropropoxyphenhydrochlorid und Paracetamol (Di-Gesic®)	1 (0,1)	0 (0,0)
	Dihydrocodein	2 (0,2)	3 (0,4)
	Fentanyl	65 (7,5)	61 (7,2)
	Frosst 282	0 (0,0)	1 (0,1)
	Hydrocodon	4 (0,5)	5 (0,6)
	Hydromorphon	36 (4,1)	22 (2,6)
	Ketobemidon	3 (0,3)	3 (0,4)
	Acetylsalicylsäure und Codein (Kodimagnyl®)	1 (0,1)	0 (0,0)
	Paracetamol, Koffein und Opiumpulver (Lamaline®)	5 (0,6)	2 (0,2)
	Lenoltec mit Kodein Nr. 1	7 (0,8)	12 (1,4)
	Methadon	3 (0,3)	1 (0,1)
	Morphin	95 (10,9)	85 (10,1)

Studie	Arzneimittel	Enzalutamid (N=872) n (%)	Vergleichsgruppe (N=845) n (%)
	Ibuprofen, Codeinphosphat und Paracetomal (Myprodol®)	1 (0,1)	0 (0,0)
	Naloxon W/Oxycodon	0 (0,0)	1 (0,1)
	Oxycocet	15 (1,7)	10 (1,2)
	Oxycodon	97 (11,1)	81 (9,6)
	Oxycodon/APAP	1 (0,1)	5 (0,6)
	Oxymorphon	1 (0,1)	0 (0,0)
	Lysozymchlorid, Dihydrocodeinphosphat, Methylphedrin Hydrochlorid und Acetaminophen (Pabron Gold)	1 (0,1)	0 (0,0)
	Paracetamol und Codeinphosphat (Panadeine Co®)	60 (6,9)	76 (9,0)
	Paracetmaol und Tramadol	2 (0,2)	0 (0,0)
	Paracetamol und Dihydrocodein (Paramol-118)	1 (0,1)	2 (0,2)
	Pethidin	7 (0,8)	4 (0,5)
	Piritramid	1 (0,1)	0 (0,0)
	Hydrocodon, Acetaminophen (Procet®)	8 (0,9)	7 (0,8)
	Paracetamol und Dihydrocodein (Remedeine®)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Remifentanil	4 (0,5)	4 (0,5)
	Paracetamol, Koffein und Codein (Solpadeine®)	3 (0,3)	3 (0,4)
	Sufentanil	3 (0,3)	2 (0,2)
	Tapentadol	1 (0,1)	1 (0,1)
	Naloxon Hydrochlorid und Oxycodon Hydrochlorid (Targin®)	13 (1,5)	11 (1,3)
	Tilidin	1 (0,1)	1 (0,1)
	Tramadol	95 (10,9)	65 (7,7)
	Tramadol und Paracetamol (Ultracet®)	34 (3,9)	22 (2,6)
	Tilidin (Valoron® N)	4 (0,5)	2 (0,2)
	Hydrocodon und Paracetamol (Vicodin®)	19 (2,2)	16 (1,9)

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 „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Opiattherapie erhalten hatten, wurden 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation zensiert. Patienten, bei denen keine Bewertung nach Studienbeginn erfolgte, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ wurde anhand der ITT-Population ausgewertet, welche als die Gesamtheit aller randomisierten Patienten definiert war. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde daher mit „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ wurde differenziert nach 1) Opiatgabe zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung und 2) Opiatgabe (jeglicher Grund) ausgewertet (Tabelle 4-41; Tabelle 4-42).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ in 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**
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt) zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	255 (29,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	845	239 (28,3)	21,8 [18,9; n.e.]	0,56 [0,47; 0,67] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“ in 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**
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund) zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	330 (37,8)	n.e. [22,5; n.e.]	845	307 (36,3)	15,7 [12,1; 21,5]	0,57 [0,49; 0,67] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse zeigte sich in beiden Auswertungen jeweils ein signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Enzalutamid. Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ wurde in beiden Auswertungen nur im Vergleichsarm erreicht (Opiatgabe zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung: Median = 21,8 Monate (95 %-KI [18,9; n.e.]) und Opiatgabe (jeglicher Grund): Median = 15,7 Monate (95 %-KI [12,1; 21,5]).

Die Patienten unter einer Behandlung mit Enzalutamid hatten zum Zeitpunkt der Auswertung ein um 43-44 % reduziertes Risiko für den Beginn einer Opiattherapie im Vergleich zur Vergleichsgruppe (Opiatgabe zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung: HR = 0,56, 95 %-KI [0,47; 0,67], p < 0,0001 und Opiatgabe (jeglicher Grund): HR = 0,57, 95 %-KI [0,49; 0,67], p < 0,0001).

Abbildung 10: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“

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

Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“

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.

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

4.3.1.3.1.6 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 4-43: Operationalisierung von „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ ist definiert als die Zeitspanne zwischen der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakrebses. Patienten, die eine zytotoxische Chemotherapie für nicht Prostatakrebs-bedingte Malignitäten beginnen mussten, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Patienten, die sich keiner zytotoxischen Chemotherapie bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts unterzogen, wurden entweder bei der letzten Visite oder dem Datenschnitt zensiert. Patienten, bei denen keine Bewertung nach Studienbeginn erhoben wurde, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Patienten als auch das behandelnde Personal und/oder der Prüfarzt waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Aus dem Studienbericht ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Patienten, die keine zytotoxische Chemotherapie bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts erhalten hatten, wurden entweder bei der letzten Visite oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Patienten, bei denen keine Bewertung nach Studienbeginn stattgefunden hatte, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. 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 somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt wurde daher mit „niedrig“ bewertet.

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 4-45: Ergebnisse für „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in 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**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	872	308 (35,3)	28,0 [25,8; n.e.]	845	515 (60,9)	10,8 [9,7; 12,2]	0,35 [0,30; 0,40] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie betrug im Enzalutamid-Arm 28,0 Monate (95 %-KI: [25,8; n.e.]) und im Vergleichsarm 10,8 Monate (95 %-KI [9,7; 12,2]). Das entspricht einer Differenz von mehr als 17 Monaten zugunsten von Enzalutamid. Insgesamt verzögerte eine Behandlung mit Enzalutamid den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie um 65 % gegenüber der Vergleichsgruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (HR = 0,35; 95 %-KI [0,30; 0,40]; p < 0,0001).

Tabelle 4-46: Anzahl Patienten mit einem skelettalen Ereignis und Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

	Enzalutamid (N = 308)[a] Patienten mit Ereignis n (%)	**Placebo (N = 515)[a] Patienten mit Ereignis n (%)**
Patienten mit einer skelettbezogenen Komplikation (SRE)	157 (51,0)	215 (41,7)
Bestrahlung des Knochens	108 (35,1)	148 (28,7)
Knochenoperation	6 (1,9)	9 (1,7)
pathologische Knochenfraktur	18 (5,8)	15 (2,9)
Rückenmarkkompression	16 (5,2)	25 (4,9)
Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen	13 (4,2)	24 (4,7)

a: Anzahl Patienten mit einer zytotoxischen Chemotherapie
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Von den 308 chemotherapeutisch behandelten Patienten im Enzalutamid-Arm erlitten 157 (51,0 %) ein skelettales Ereignis (SRE). In der Vergleichsgruppe waren es 215 (41,7 %) von 515 Patienten mit einer skelettbezogenen Komplikation.

Insgesamt traten bei 278/872 Patienten unter Enzalutamid und bei 309/845 Patienten unter der Vergleichstherapie ein SRE auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3, Tabelle 4-33). Somit haben jeweils mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer, 56,5 % der Patienten im Enzalutamid-Arm und 69,6 % der Patienten im Vergleichsarm, mit einem sklettbezogenen Ereignis eine Chemotherapie begonnen.

Abbildung 12: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ [Medivation 2014b]

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.

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

4.3.1.3.1.7 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ – RCT

4.3.1.3.1.7.1 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 4-47: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	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. Die Erhebung der Lebensqualität mittels FACT-P wurde zu Studienbeginn, in Woche 5, Woche 13 und danach alle 12 Wochen durchgeführt. Angaben zur Validität des Fragebogens finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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
PREVAIL	niedrig	ja	Ja (Woche 13)/ nein (Woche 25)[a]	ja	ja	Niedrig (Woche 13) / hoch (Woche 25)[a]
a: siehe Erläuterung im Text						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde anhand des validierten Patientenfragebogens FACT-P erhoben. Sowohl Patienten als auch das behandelnde Studienpersonal und die Prüfärzte waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Das ITT-Prinzip konnte für Auswertungen bis Woche 13 adäquat umgesetzt werden. Für die nachfolgenden Datenauswertungen umfasste die Studienpopulation weniger als 70 % der Ausgangspopulation (N = 1.717), was sich inbesondere aus der hohen *Drop-out*-Rate im Vergleichsarm ergab. Ein Vergleich der Studienarme war damit erschwert. Für Woche 25 wurde das ITT-Prinzip daher nicht adäquat umgesetzt.

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. Eine Entblindung der Patienten fand erst nach Durchführung der Interimsanalyse und Erreichung des Zielkriteriums statt. Die Möglichkeit eines Wechsels auf eine Enzalutamid-Behandlung bestand für Patienten der Vergleichsgruppe im Rahmen einer anschließenden O*pen-label*-Verlängerungsphase.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für die Auswertung in Woche 13 als niedrig und für die Woche 25 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ (Time-to event-Analyse) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn)

Studie	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studien beginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studien beginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL	773	119,59 (17,78)	119,52 (19,32)	-0,12 (14,59)	605	119,41 (17,92)	115,89 (20,47)	-4,48 (16,25)	0,28 [0,18; 0,39]	p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 25										
PREVAIL	711	119,59 (17,78)	120,22 (19,23)	-0,29 (15,98)	350	119,41 (17,92)	116,10 (19,92)	-3,85 (15,58)	0,22 [0,10; 0,35]	p = 0,0006
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL	788	85,42 (13,48)	85,30 (14,45)	-0,12 (11,32)	615	85,32 (13,37)	82,87 (15,05)	-2,92 (12,32)	0,24 [0,13; 0,34]	p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 25										
PREVAIL	725	85,42 (13,48)	85,76 (14,29)	-0,02 (12,22)	356	85,32 (13,37)	82,94 (14,57)	-2,65 (11,73)	0,22 [0,09; 0,34]	p = 0,0008
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 13										
PREVAIL	811	24,83 (3,36)	23,75 (4,39)	-1,20 (3,94)	632	24,77 (3,48)	23,17 (4,75)	-1,83 (4,26)	0,15 [0,05; 0,26]	p = 0,004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 25										
PREVAIL	743	24,83 (3,36)	23,84 (4,32)	-1,28 (3,98)	363	24,77 (3,48)	23,58 (4,24)	-1,51 (3,72)	0,06 [-0,07; 0,18]	p = 0,37
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 13										
PREVAIL	806	21,22 (6,01)	21,66 (5,88)	0,44 (5,64)	631	21,63 (5,82)	21,57 (5,52)	0,04 (5,40)	0,07 [-0,03; 0,18]	p = 0,18

Studie	Enzalutamid Mittelwert (SD)				Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)				Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
	N[a]	Studien beginn	Ende	Delta[b]	N[a]	Studien beginn	Ende	Delta[b]	SMD [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 25										
PREVAIL	736	21,22 (6,01)	21,89 (5,40)	0,64 (5,63)	364	21,63 (5,82)	21,25 (5,64)	0,12 (5,85)	0,09 [-0,03; 0,22]	p = 0,15
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 13										
PREVAIL	799	18,52 (3,81)	19,39 (3,81)	0,87 (3,39)	626	18,20 (4,07)	18,40 (4,06)	0,09 (3,43)	0,23 [0,12; 0,33]	p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 25										
PREVAIL	736	18,52 (3,81)	19,45 (3,73)	0,99 (3,42)	360	18,20 (4,07)	18,41 (4,18)	-0,03 (3,76)	0,29 [0,16; 0,42]	p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 13										
PREVAIL	802	20,75 (5,67)	20,52 (5,90)	-0,27 (4,83)	627	20,68 (5,69)	19,64 (5,80)	-1,27 (5,44)	0,20 [0,09; 0,30]	p = 0,0002
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 25										
PREVAIL	738	20,75 (5,67)	20,59 (5,71)	-0,38 (5,08)	359	20,68 (5,69)	19,72 (5,74)	-1,30 (5,44)	0,18 [0,05; 0,30]	p = 0,006
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom-Subskala in Woche 13										
PREVAIL	798	34,22 (6,09)	34,27 (6,53)	-0,07 (5,55)	628	34,04 (6,24)	32,94 (7,00)	-1,58 (6,06)	0,26 [0,16; 0,36]	p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom-Subskala in Woche 25										
PREVAIL	735	34,22 (6,09)	34,43 (6,54)	-0,31 (5,95)	362	34,04 (6,24)	33,22 (6,93)	-1,19 (6,08)	0,15 [0,02; 0,27]	p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-G: Domäne 1-4; FACT-P: Domäne 1-5; KI: Konfidenzintervall; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*
Die Angaben beziehen sich auf die für die jeweilige Analyse der innerhalb der ITT-Auswertungspopulation für FACT-P infrage kommenden Patienten.

Die Veränderung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P“ gegenüber Studienbeginn ergab hinsichtlich der FACT-P-Gesamtpunktzahl und der FACT-G-Gesamtpunktzahl für beide Auswertungszeiträume (13. und 25. Woche) signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Die mittlere Gesamtpunktzahl sank in Woche 13 mit einer SMD von 0,28 (95 %-KI [0,18; 0,39]), p < 0,0001 (FACT-P) bzw. 0,24 (95 %-KI [0,13; 0,34]), p < 0,0001 (FACT-G) unter einer Behandlung mit Enzalutamid weniger stark als unter der Behandlung in der Vergleichsgruppe. Bei Betrachtung der Woche 25 setzte sich der positive Trend für Enzalutamid mit einer SMD von 0,22 (95 %-KI [0,10; 0,35]), p = 0,0006 (FACT-P) bzw. 0,22 (95 %-KI [0,09; 0,34]), p = 0,0008 (FACT-G) fort (Tabelle 4-49). Die Subskalen Körperliches Wohlbefinden (Woche 13), Seelisches Wohlbefinden, Funktionelles Wohlbefinden sowie die Prostatakarzinom-Subskala zeigen für die dargestellten Auswertungszeiträume gegenüber Studienbeginn jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid. Lediglich für die Domänen Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie sowie Körperliches Wohlbefinden (Woche 25) waren die Unterschiede zwischen den Vergleichstherapien nicht statistisch signifikant (Tabelle 4-49).

Abbildung 13: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl“ [Medivation 2014b]

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.

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

4.3.1.3.1.7.2 Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ – 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 von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zusätzlich mittels *European Quality of Life Five-Domain Scale* (EQ-5D) bestimmt. Der EQ-5D ist ein standardisiertes Dokument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und besteht aus zwei Teilen, einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer „*Visual Analogue Scale*“ (VAS). 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 3-Punktskala („kein Problem“ bis „ernsthaftes Problem“) bewertet werden. Im zweiten Teil, der „*Visual Analogue Scale*“ (VAS), machen die Patienten eine generelle Angabe zu ihrem Gesundheitszustand, welchen sie auf einer Skala von 0 bis 100 (0 = schlechtester vorstellbarer Zustand, 100 = bester vorstellbarer Zustand) bewerten. Der EQ-5D-Fragebogen wurde vom Untersucher oder Studienkoordinator direkt an die Patienten gegeben. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte bei Studienbeginn, in Woche 13 und anschließend alle weiteren 12 Wochen. Angaben zur Validität des Fragebogens finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

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 „„Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ 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
PREVAIL	niedrig	ja	Ja (Woche 13)/ nein (Woche 25)[a]	ja	ja	Niedrig (Woche 13)/ hoch (Woche 25)[a]
a: siehe Erläuterung im Text						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde zusätzlich anhand des validierten Patientenfragebogens EQ-5D erhoben. Sowohl Patienten als auch das behandelnde Studienpersonal und die Prüfärzte waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip konnte für Auswertungen bis Woche 13 adäquat umgesetzt werden. Für die nachfolgenden Datenauswertungen umfasste die Studienpopulation weniger als 70 % der Ausgangspopulation (N = 1.717), was sich inbesondere aus der hohen *Drop-out*-Rate im Vergleichsarm ergab. Ein Vergleich der Studienarme war damit erschwert. Für Woche 25 wurde das ITT-Prinzip daher nicht adäquat umgesetzt.

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. Eine Entblindung der Patienten fand erst nach Durchführung der Interimsanalyse und Erreichung des Zielkriteriums statt. Die Möglichkeit eines Wechsels auf eine Enzalutamid-Behandlung bestand für Patienten der Vergleichsgruppe im Rahmen einer anschließenden O*pen-label*-Verlängerungsphase.

Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für Woche 13 als niedrig und für Woche 25 als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ 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 „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn)

Studie	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studien beginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studien beginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL	759	77,15 (16,74)	77,51 (15,99)	0,16 (16,38)	585	75,94 (17,53)	72,87 (18,38)	-3,79 (17,60)	0,23 [0,13; 0,34]	p < 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 25										
PREVAIL	704	77,15 (16,74)	77,67 (16,46)	-0,15 (16,54)	344	75,94 (17,53)	74,10 (17,47)	-2,66 (16,53)	0,15 [0,02; 0,28]	p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; KI: Konfidenzintervall; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; VAS: *Visual Analogue Scale*

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Shift*-Tabelle für die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 13)

Domäne	**Studien-beginn**	**Enzalutamid (N = 872)**						**Vergleichsgruppe (N = 845)**					
		Level 1 n (%)	**Level 2 n (%)**	**Level 3 n (%)**	**n. b. n (%)**	**Fehlend n (%)**	**Total n (%)**	**Level 1 n (%)**	**Level 2 n (%)**	**Level 3 n (%)**	**n. b. n (%)**	**Fehlend n (%)**	**Total n (%)**
Beweglichkeit, Mobilität	*Level 1*	527 (60,4)	71 (8,1)	0 (0,0)	22 (2,5)	22 (2,5)	642 (73,6)	393 (46,5)	74 (8,8)	1 (0,1)	21 (2,5)	128 (15,1)	617 (73,0)
	Level 2	69 (7,9)	127 (14,6)	2 (0,2)	4 (0,5)	13 (1,5)	215 (24,7)	41 (4,9)	103 (12,2)	0 (0,0)	7 (0,8)	57 (6,7)	208 (24,6)
	Level 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)
	n. b.	8 (0,9)	3 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)	13 (1,5)	9 (1,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,4)	4 (0,5)	17 (2,0)
	Fehlend	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	604 (69,3)	203 (23,3)	2 (0,2)	27 (3,1)	36 (4,1)	872 (100)	444 (52,5)	178 (21,1)	1 (0,1)	31 (3,7)	190 (22,5)	844 (99,9)
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen	*Level 1*	735 (84,3)	18 (2,1)	3 (0,3)	27 (3,1)	30 (3,4)	813 (93,2)	547 (64,7)	25 (3,0)	5 (0,6)	27 (3,2)	171 (20,2)	775 (91,7)
	Level 2	13 (1,5)	25 (2,9)	1 (0,1)	1 (0,1)	4 (0,5)	44 (5,0)	11 (1,3)	18 (2,1)	2 (0,2)	2 (0,2)	15 (1,8)	48 (5,7)
	Level 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)
	n. b.	8 (0,9)	1 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,2)	2 (0,2)	13 (1,5)	9 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,5)	4 (0,5)	17 (2,0)
	Fehlend	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	757 (86,8)	45 (5,2)	4 (0,5)	30 (3,4)	36 (4,1)	872 (100)	571 (67,6)	43 (5,1)	7 (0,8)	33 (3,9)	190 (22,5)	844 (99,9)
Alltägliche Tätigkeiten	*Level 1*	531 (60,9)	100 (11,5)	8 (0,9)	25 (2,9)	22 (2,5)	686 (78,7)	401 (47,5)	101 (12,0)	7 (0,8)	20 (2,4)	136 (16,1)	665 (78,7)
	Level 2	64 (7,3)	83 (9,5)	5 (0,6)	5 (0,6)	10 (1,1)	167 (19,2)	25 (3,0)	72 (8,5)	5 (0,6)	8 (0,9)	47 (5,6)	157 (18,6)
	Level 3	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)	4 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)	4 (0,5)
	n. b.	6 (0,7)	4 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	13 (1,5)	5 (0,6)	5 (0,6)	0 (0,0)	3 (0,4)	4 (0,5)	17 (2,0)
	Fehlend	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	602 (69,0)	189 (21,7)	13 (1,5)	32 (3,7)	36 (4,1)	872 (100)	432 (51,1)	179 (21,2)	12 (1,4)	31 (3,7)	190 (22,5)	844 (99,9)

Domäne	Studien-beginn	Enzalutamid (N = 872)						Vergleichsgruppe (N = 845)					
		Level 1 n (%)	**Level 2 n (%)**	**Level 3 n (%)**	**n. b. n (%)**	**Fehlend n (%)**	**Total n (%)**	**Level 1 n (%)**	**Level 2 n (%)**	**Level 3 n (%)**	**n. b. n (%)**	**Fehlend n (%)**	**Total n (%)**
Schmerzen, körperliche Beschwerden	*Level 1*	336 (38,5)	106 (12,2)	3 (0,3)	16 (1,8)	16 (1,8)	477 (54,7)	242 (28,6)	142 (16,8)	3 (0,4)	16 (1,9)	81 (9,6)	484 (57,3)
	Level 2	107 (12,3)	231 (26,5)	6 (0,7)	12 (1,4)	19 (2,2)	375 (43,0)	53 (6,3)	162 (19,2)	11 (1,3)	11 (1,3)	102 (12,1)	339 (40,1)
	Level 3	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,4)	4 (0,5)
	n. b.	7 (0,8)	5 (0,6)	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	15 (1,7)	2 (0,2)	7 (0,8)	0 (0,0)	3 (0,4)	4 (0,5)	16 (1,9)
	Fehlend	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	451 (51,7)	344 (39,4)	11 (1,3)	30 (3,4)	36 (4,1)	872 (100)	298 (35,3)	311 (36,8)	15 (1,8)	30 (3,6)	190 (22,5)	844 (99,9)
Angst, Depression	*Level 1*	523 (60,0)	72 (8,3)	1 (0,1)	21 (2,4)	26 (3,0)	643 (73,7)	368 (43,6)	78 (9,2)	6 (0,7)	20 (2,4)	129 (15,3)	601 (71,1)
	Level 2	72 (8,3)	123 (14,1)	4 (0,5)	5 (0,6)	9 (1,0)	213 (24,4)	50 (5,9)	103 (12,2)	2 (0,2)	7 (0,8)	55 (6,5)	217 (25,7)
	Level 3	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	2 (0,2)	4 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,1)	7 (0,8)
	n. b.	7 (0,8)	4 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)	13 (1,5)	3 (0,4)	7 (0,8)	0 (0,0)	3 (0,4)	5 (0,6)	18 (2,1)
	Fehlend	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	602 (69,0)	201 (23,1)	6 (0,7)	27 (3,1)	36 (4,1)	872 (100)	422 (49,9)	190 (22,5)	12 (1,4)	30 (3,6)	190 (22,5)	844 (99,9)

n. b.: nicht beantwortet

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Shift*-Tabelle für die Veränderung von Studienbeginn zu Woche 25)

Domäne	**Studien-beginn**	**Enzalutamid (N = 872)**						**Vergleichsgruppe (N = 845)**					
		Level 1 n (%)	**Level 2 n (%)**	**Level 3 n (%)**	**n. b. n (%)**	**Fehlend n (%)**	**Total n (%)**	**Level 1 n (%)**	**Level 2 n (%)**	**Level 3 n (%)**	**n. b. n (%)**	**Fehlend n (%)**	**Total n (%)**
Beweglichkeit, Mobilität	*Level 1*	473 (54,2)	86 (9,9)	1 (0,1)	20 (2,3)	62 (7,1)	642 (73,6)	228 (27,0)	47 (5,6)	1 (0,1)	17 (2,0)	324 (38,3)	617 (73,0)
	Level 2	70 (8,0)	102 (11,7)	2 (0,2)	7 (0,8)	34 (3,9)	215 (24,7)	27 (3,2)	58 (6,9)	1 (0,1)	1 (0,1)	121 (14,3)	208 (24,6)
	Level 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	1 (0,1)
	n. b.	7 (0,8)	3 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)	13 (1,5)	4 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (1,5)	17 (2,0)
	Fehlend	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	550 (63,1)	193 (22,1)	3 (0,3)	27 (3,1)	99 (11,4)	872 (100)	260 (30,8)	105 (12,4)	2 (0,2)	18 (2,1)	459 (54,3)	844 (99,9)
Fähigkeit für sich selbst zu sorgen	*Level 1*	677 (77,6)	21 (2,4)	5 (0,6)	24 (2,8)	86 (9,9)	813 (93,2)	313 (37,0)	24 (2,8)	1 (0,1)	22 (2,6)	415 (49,1)	775 (91,7)
	Level 2	13 (1,5)	18 (2,1)	1 (0,1)	3 (0,3)	9 (1,0)	44 (5,0)	8 (0,9)	7 (0,8)	2 (0,2)	0 (0,0)	31 (3,7)	48 (5,7)
	Level 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	3 (0,4)
	n. b.	9 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (0,5)	13 (1,5)	5 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (1,4)	17 (2,0)
	Fehlend	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	701 (80,4)	39 (4,5)	6 (0,7)	27 (3,1)	99 (11,4)	872 (100)	329 (38,9)	31 (3,7)	3 (0,4)	22 (2,6)	459 (54,3)	844 (99,9)
Alltägliche Tätigkeiten	*Level 1*	511 (58,6)	79 (9,1)	8 (0,9)	20 (2,3)	68 (7,8)	686 (78,7)	238 (28,2)	59 (7,0)	2 (0,2)	19 (2,2)	347 (41,1)	665 (78,7)
	Level 2	64 (7,3)	67 (7,7)	6 (0,7)	5 (0,6)	25 (2,9)	167 (19,2)	19 (2,2)	39 (4,6)	2 (0,2)	1 (0,1)	96 (11,4)	157 (18,6)
	Level 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	3 (0,3)	4 (0,5)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)	4 (0,5)
	n. b.	5 (0,6)	4 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,1)	3 (0,3)	13 (1,5)	3 (0,4)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (1,5)	17 (2,0)
	Fehlend	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	581 (66,6)	151 (17,3)	14 (1,6)	27 (3,1)	99 (11,4)	872 (100)	262 (31,0)	99 (11,7)	4 (0,5)	20 (2,4)	459 (54,3)	844 (99,9)

Domäne	Studien-beginn	Enzalutamid (N = 872)						Vergleichsgruppe (N = 845)					
		Level 1 n (%)	**Level 2 n (%)**	**Level 3 n (%)**	**n. b. n (%)**	**Fehlend n (%)**	**Total n (%)**	**Level 1 n (%)**	**Level 2 n (%)**	**Level 3 n (%)**	**n. b. n (%)**	**Fehlend n (%)**	**Total n (%)**
Schmerzen, körperliche Beschwerden	*Level 1*	326 (37,4)	99 (11,4)	7 (0,8)	10 (1,1)	35 (4,0)	477 (54,7)	155 (18,3)	75 (8,9)	1 (0,1)	12 (1,4)	241 (28,5)	484 (57,3)
	Level 2	112 (12,8)	177 (20,3)	9 (1,0)	18 (2,1)	59 (6,8)	375 (43,0)	30 (3,6)	90 (10,7)	8 (0,9)	8 (0,9)	203 (24,0)	339 (40,1)
	Level 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,2)	3 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,4)	4 (0,5)
	n. b.	5 (0,6)	6 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,1)	3 (0,3)	15 (1,7)	0 (0,0)	4 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (1,4)	16 (1,9)
	Fehlend	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	444 (50,9)	283 (32,5)	16 (1,8)	30 (30,4)	99 (11,4)	872 (100)	185 (21,9)	171 (20,2)	9 (1,1)	20 (2,4)	459 (54,3)	844 (99,9)
Angst, Depression	*Level 1*	478 (54,8)	71 (8,1)	4 (0,5)	20 (2,3)	70 (8,0)	643 (73,7)	226 (26,7)	43 (5,1)	1 (0,1)	14 (1,7)	317 (37,5)	601 (71,1)
	Level 2	84 (9,6)	93 (10,7)	3 (0,3)	7 (0,8)	26 (3,0)	213 (24,4)	29 (3,4)	56 (6,6)	2 (0,2)	6 (0,7)	124 (14,7)	217 (25,7)
	Level 3	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	2 (0,2)	0 (0,0)	4 (0,5)	7 (0,8)
	n. b.	7 (0,8)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	3 (0,3)	13 (1,5)	3 (0,4)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (1,7)	18 (2,1)
	Fehlend	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)
	Total	569 (65,3)	169 (19,4)	8 (0,9)	27 (3,1)	99 (11,4)	872 (100)	259 (30,7)	101 (12,0)	5 (0,6)	20 (2,4)	459 (54,3)	844 (99,9)

n. b.: nicht beantwortet

Bei der Betrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach der EQ-5D-VAS Gesamtpunktzahl ergab sich in Woche 13 gegenüber Studienbeginn mit einer Zunahme der mittleren Punktzahl um 0,16 Punkte in der Enzalutamid-Gruppe bzw. einer Abnahme um 3,79 Punkte in der Vergleichsgruppe eine SMD von 0,23 (95 %-KI [0,13; 0,34], $p < 0,0001$) und damit ein signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid. In Woche 25 reduzierte sich die mittlere Punktzahl in beiden Behandlungsarmen, unter Enzalutamid um 0,15 Punkte, in der Vergleichsgruppe um 2,66 Punkte. Die SMD betrug 0,15 (95 %-KI [0,02; 0,28]). Mit einem p-Wert von $p = 0,02$ zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichstherapien zugunsten von Enzalutamid (Tabelle 4-52).

Zu Änderungen innerhalb der einzelnen Domänen des EQ-5D-Fragebogens (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Depression) geben die Tabelle 4-53 und die Tabelle 4-54 einen Überblick über die Auswertungszeiträume Woche 13 und Woche 25. So fanden sich zwischen Studienbeginn und der Analyse in Woche 13 bei 65,1-87,2 % der Patienten in der Enzalutamid-Gruppe und bei 47,9-66,8 % der Patienten in der Vergleichsgruppe keine Veränderungen in den einzelnen Domänen. Zu Verbesserungen kam es bei 1,3-12,4 % der Studienteilnehmer unter der Behandlung mit Enzalutamid und bei 1,7-6,3 % der Studienteilnehmer unter Vergleichsbehandlung. Verschlechterungen ereigneten sich bei 2,5-13,2 % der Enzalutamid-Patienten und bei 3,8-18,5 % der Patienten in der Vergleichsgruppe.

In Woche 25 traten bei 57,7-79,7 % in der Enzalutamid-Gruppe und bei 29,0-37,8 % der Patienten in der Vergleichsgruppe keine Veränderungen in den einzelnen Domänen auf. Verbesserungen waren bei 1,5-12,8 % der Patienten unter Enzalutamid gegenüber 1,1-3,7 % in der Vergleichsgruppe zu verzeichnen. Zu Verschlechterungen in den einzelnen Domänen kam es in der Enzalutamid-Gruppe bei 3,1-13,2 % und in der Vergleichsgruppe bei 3,1-9,9 % der Patienten.

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.

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

4.3.1.3.1.8 Endpunkt „Sicherheit“ – RCT

4.3.1.3.1.8.1 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 4-55: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Ein Unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen, Symptom oder jede Erkrankung (einschließlich klinisch signifikanter Laborbefunde, welche anhand der *National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria for Adverse Events* (*NCI*-CTCAE), Version 4.0 als Grad ≥ 3 klassifiziert waren), die im Rahmen der klinischen Studie bei einem Patienten oder einer Versuchsperson auftraten oder sich verschlechterten, unabhängig davon, ob das Auftreten des unerwünschten Ereignisses mit dem medizinischen Produkt in Zusammenhang stand oder nicht. Sofern es möglich war eine Diagnose zu stellen, wurde diese dokumentiert. Unerwünschte Ereignisse wurden bei der Visite auf unspezifisches Nachfragen des Untersuchers hin festgestellt oder wenn der Patient Symptome schilderte oder sie bei der Untersuchung vorlagen. In zusätzlichen Tests wurden klinisch signifikante Anomalitäten bezüglich Vitalzeichen, EKG, Labortests und anderen diagnostischen Prozeduren untersucht. Nicht schwerwiegende UEs wurden im Zeitraum von der Einnahme der ersten Studienmedikation bis zur *Follow-up*-Visite, 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation oder bis 1 Tag vor der Einnahme eines anderen Prüfmittels oder dem Beginn einer Chemotherapie, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat, registriert. Die Registrierung schwerwiegender UEs (SUE) hingegen begann zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung.

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 „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation (*Safety*-Population) ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Placebo erhalten hatten, einschloss. Die *Safety*-Population (N = 1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 16,6 Monate im Enzalutamidarm und 4,6 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Für dichotome Datenauswertungen wurden daher ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung, in der noch eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme gewährleistet war, durchgeführt. Um den unterschiedlichen Behandlungsdauern Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahren analysiert. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

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 4-57: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in 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][b] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL	871	720 (82,7)	844	718 (85,1)	0,97 [0,93; 1,01] p = 0,18	0,84 [0,65; 1,08] p = 0,18	-0,02 [-0,06; 0,01] p = 0,18
Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL	871	791 (90,8)	844	768 (91,0)	1,00 [0,97; 1,03] p = 0,90	0,98 [0,70; 1,36] p = 0,90	-0,00 [-0,03; 0,03] p = 0,90
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	871	844 (96,9)	844	787 (93,2)	1,04 [1,02; 1,06] p = 0,0005	2,26 [1,42; 3,62] p = 0,0006	0,04 [0,02; 0,06] p = 0,0005

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI] [b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL	871	844 (96,9)	1180,1	71,5 [67,8; 75,5]	844	787 (93,2)	541,6	145,3 [137,4; 153,7]	0,49 [0,46; 0,53] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
KI = Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in 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**
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	871	844 (96,9)	0,79 [0,62; 0,89]	844	787 (93,2)	0,76 [0,66; 0,89]	0,97 [0,87; 1,07] p = 0,49

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Die Ergebnisse in Tabelle 4-57 zeigen, dass sich die Behandlungsarme hinsichtlich unerwünschter Ereignisse in den ersten 180 Tagen der Behandlung kaum voneinander unterscheiden. Nach 90 Tagen Behandlung trat bei 82,7 % (720/871) der Patienten unter der Behandlung mit Enzalutamid und bei 85,1 % (718/844) der Patienten in der Vergleichsgruppe ein unerwünschtes Ereignis auf (RR: 0,97 (95 %-KI [0,93; 1,01]), p = 0,18). Obwohl die mediane Behandlungsdauer im Vergleichsarm deutlich geringer (um ca. 12 Monate) war als in der Enzalutamid-Gruppe, traten auch für den Auswertungszeitraum 1-180 Tage unter beiden Therapien bei etwa gleich vielen Patienten Nebenwirkungen auf, unter Enzalutamid bei 791/871 (90,8 %) Patienten und unter 768/844 (91,0 %) Patienten (RR: 1,00 (95 %-KI [0,97; 1,03]), p = 0,90).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse zeichnet sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen ab, der u. U. auf die unterschiedlich lange Behandlungsdauer zurückzuführen ist. Dabei erlitten im Enzalutamid-Arm 96,9 % (844/871) der Patienten und im Vergleichsarm 93,2 % (787/844) der Patienten ein unerwünschtes Ereignis. Das Relative Risiko betrug 1,04 (95 %-KI [1,02; 1,06]) bei einem p-Wert von 0,0005 (OR: 2,26 (95 %-KI [1,42; 3.62]), p = 0,0006 und ARR: 0,04 (95 %-KI [0,02; 0,06]), p = 0,0005) (Tabelle 4-57).

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses betrug 0,79 Monate unter der Behandlung mit Enzalutamid und 0,76 Monate in der Vergleichsgruppe. Das entspricht einer Dauer von 23-25 Tagen (Enzalutamid: 24-25 Tage, Vergleichsgruppe: 23-24 Tage) bei einer *Hazard Ratio* von 0,97 (95 %-KI [0,87; 1,07], p = 0,49) (Tabelle 4-59).

Tabelle 4-58 fasst die Anzahl der Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre zusammen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug für Patienten im Enzalutamid-Arm 17,1 Monate, für Patienten im Vergleichsarm 5,4 Monate. Insgesamt erfasste die Analyse 1721,7 Patientenjahre

(Enzalutamid-Arm: 1180,1 Patientenjahre, Vergleichsgruppe: 541,6 Patientenjahre). Die Ereignisrate für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ betrug 71,5 pro 100 Patientenjahre in der Enzalutamid-Gruppe und 145,3 pro 100 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zugunsten einer Enzalutamid-Behandlung war mit einer *Rate Ratio* von 0,49 (95 %-KI [0,46; 0,53]) und einem p-Wert von p < 0,0001 statistisch signifikant.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	721/721	70/791	29/820	13/833	5/838	3/841	2/843	0/843	0/843	1/844	0/844	0/844
Patients at Risk	871	148	76	47	34	26	16	7	3	1	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	719/719	49/768	9/777	7/784	1/785	0/785	0/785	2/787	0/787	0/787	0/787	0/787
Patients at Risk	844	112	39	23	12	10	6	4	2	1	0	0	0

Abbildung 14: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

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.

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

4.3.1.3.1.8.2 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms*“ – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms*“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.8.1 beschrieben, definiert und registriert. Die unerwünschten Ereignisse lassen sich zudem nach Systemorganklassen (SOC) und *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) differenzieren. Unter Verwendung der *Standardised MedDRAQueries* (SMQs) Version 16.1 sowie auf Basis der aktuellen *Summary of Product Characteristics* (SmPC; deutsch: Zusammenfasssung der Merkmale des Arzneimittels) zu Enzalutamid werden in den folgenden Tabellen die als patientenrelevant identifizierten SMQs oder ausgewählte *Preferred terms* dargestellt. Patientenrelevant bezieht sich dabei auf die bei bestimmungsgemäßem Gebrauch sehr häufig und häufig auftretenden Nebenwirkungen: • Bluthochdruck • Nicht-pathologische Frakturen • Stürze • *Restless Legs* Syndrom • Kognitive Beeinträchtigungen (Gedächtnisstörung, Aufmerksamkeitsstörung, Amnesie) • Hitzewallungen • Fatigue (inklusive Asthenie, Malaise oder Lethargie) • Kopfschmerzen • Angst • Gynäkomastie Um zu zeigen, wie sich die Schweregrade verteilen, wurden für alle relevanten SMQs und *Preferred terms* mit CTCAE Grad ≥ 3 ergänzende Analysen durchgeführt.

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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**
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Placebo erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N = 1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 16,6 Monate im Enzalutamidarm und 4,6 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Für dichotome Datenauswertungen wurden daher ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung, in der noch eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme gewährleistet war, durchgeführt. Um den unterschiedlichen Behandlungsdauern Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahren analysiert. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) oder ausgewählte Preferred terms“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ in 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][b]** **p-Wert**
Bluthochdruck 1-90 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	58 (6,7)	844	23 (2,7)	2,44 [1,52; 3,92] p = 0,0002	2,55 [1,56; 4,17] p = 0,0002	0,04 [0,02; 0,06] p = 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	32 (3,7)	844	13 (1,5)	2,39 [1,26; 4,51] p = 0,008	2,44 [1,27; 4,68] p = 0,007	0,02 [0,01; 0,04] p = 0,005
Bluthochdruck 1-180 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	82 (9,4)	844	32 (3,8)	2,48 [1,67; 3,70] p < 0,0001	2,64 [1,73; 4,01] p < 0,0001	0,06 [0,03; 0,08] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	44 (5,1)	844	17 (2,0)	2,51 [1,45; 4,35] p = 0,001	2,59 [1,47; 4,57] p = 0,001	0,03 [0,01; 0,05] p = 0,0006
Bluthochdruck zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	121 (13,9)	844	40 (4,7)	2,93 [2,08; 4,14] p < 0,0001	3,24 [2,24; 4,70] p < 0,0001	0,09 [0,06; 0,12] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	63 (7,2)	844	23 (2,7)	2,65 [1,66; 4,24] p < 0,0001	2,78 [1,71; 4,53] p < 0,0001	0,05 [0,02; 0,07] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Bluthochdruck zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL (Gesamt)	871	121 (13,9)	1180,1	10,3 [8,5; 12,3]	844	40 (4,7)	541,6	7,4 [5,4; 10,2]	1,39 [0,96; 2,01] p = 0,08
Anteil CTCAE ≥ 3	871	63 (7,2)	1180,1	5,3 [4,1; 6,9]	844	23 (2,7)	541,6	4,2 [2,8; 6,5]	1,26 [0,77; 2,06] p = 0,36

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ in 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**
Bluthochdruck zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	121 (13,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	40 (4,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,08 [1,44; 3,00] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	63 (7,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	23 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,86 [1,14; 3,03] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).

CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-62 zeigt, dass über alle Auswertungszeiträume Bluthochdruck als unerwünschtes Ereignis häufiger unter einer Behandlung mit Enzalutamid auftrat, als unter der Vergleichstherapie. Dasselbe gilt für den Anteil an Ereignissen mit CTCAE Grad ≥ 3, der gesondert dargestellt wird. Dies kann jedoch auf die unterschiedlichen Behandlungszeiten in den Vergleichsarmen zurückgeführt werden.

So betrug die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 10,3 pro 100 Patientenjahre und für den Vergleichsarm 7,4 pro 100 Patientenjahre. Der Unterschied ist nicht signifikant (*Rate Ratio*: 1,39 (95 %-KI [0,96; 2,01]), p = 0,08). Die Ereignisrate für den Anteil mit CTCAE Grad ≥ 3 liegt bei 5,3 pro 100 Patientenjahre für Enzalutamid und bei 4,2 pro 100 Patientenjahre für die Vergleichsgruppe (*Rate Ratio*: 1,26, 95 %-KI [0,77; 2,06], p = 0,36) (Tabelle 4-63).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 2,08 (95 %-KI [1,44; 3,00], p < 0,0001) und für den Anteil mit CTCAE ≥ 3 1,86 (95 %-KI [1,14; 3,03], p = 0,01) (Tabelle 4-64).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	58/58	24/82	8/90	13/103	7/110	7/117	2/119	2/121	0/121	0/121	0/121	0/121
Patients at Risk	871	785	697	627	531	429	299	183	117	62	14	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	23/23	9/32	3/35	3/38	1/39	0/39	1/40	0/40	0/40	0/40	0/40	0/40
Patients at Risk	844	650	363	259	151	102	66	35	22	8	2	0	0

Abbildung 15: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	32/32	12/44	3/47	6/53	5/58	2/60	1/61	2/63	0/63	0/63	0/63	0/63
Patients at Risk	871	810	733	667	571	462	326	199	125	66	16	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	13/13	4/17	1/18	2/20	2/22	0/22	1/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
Patients at Risk	844	658	371	265	156	105	68	35	22	8	2	0	0

Abbildung 16: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Bluthochdruck“

Tabelle 4-65: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Auswertung)

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][b]** **p-Wert**
Nicht-pathologische Frakturen 1-90 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	12 (1,4)	844	14 (1,7)	0,83 [0,39; 1,79] p = 0,63	0,83 [0,38; 1,80] p = 0,63	-0,00 [-0,01; 0,01] p = 0,63
Anteil CTCAE ≥ 3	871	2 (0,2)	844	5 (0,6)	0,39 [0,08; 1,99] p = 0,26	0,39 [0,08; 2,00] p = 0,26	-0,00 [-0,01; 0,00] p = 0,24
Nicht-pathologische Frakturen 1-180 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	20 (2,3)	844	19 (2,3)	1,02 [0,55; 1,90] p = 0,95	1,02 [0,54; 1,93] p = 0,95	0,00 [-0,01; 0,01] p = 0,95
Anteil CTCAE ≥ 3	871	3 (0,3)	844	6 (0,7)	0,49 [0,12; 1,93] p = 0,30	0,48 [0,12; 1,94] p = 0,30	-0,00 [-0,01; 0,00] p = 0,30
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	68 (7,8)	844	25 (3,0)	2,64 [1,68; 4,13] p < 0,0001	2,77 [1,74; 4,43] p < 0,0001	0,05 [0,03; 0,07] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	15 (1,7)	844	9 (1,1)	1,62 [0,71; 3,67] p = 0,25	1,63 [0,71; 3,74] p = 0,25	0,01 [-0,00; 0,02] p = 0,25

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL (Gesamt)	871	68 (7,8)	1180,1	5,8 [4,5; 7,4]	844	25 (3,0)	541,6	4,6 [3,1; 7,0]	1,25 [0,77; 2,02] p = 0,37
Anteil CTCAE ≥ 3	871	15 (1,7)	1180,1	1,3 [0,7; 2,3]	844	9 (1,1)	541,6	1,7 [0,8; 3,5]	0,77 [0,30; 1,98] p = 0,58

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in 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**
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	68 (7,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	25 (3,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,25 [0,77; 2,01] p = 0,37
Anteil CTCAE ≥ 3	871	15 (1,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	9 (1,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,70 [0,29; 1,67] p = 0,42

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population.

Tabelle 4-65 gibt einen Überblick über „nicht-pathologische Frakturen“ für drei Auswertungszeiträume. Nach 90 und 180 Tagen traten in beiden Studienarmen etwa gleich viele nicht-pathologische Frakturen auf, wobei der Anteil der Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 im Vergleichsarm höher war als im Enzalutamid-Arm. Der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen war nicht signifikant (nach 90 Tagen: RR = 0,83, 95 %-KI [0,39; 1,79], p = 0,63; Anteil CTCAE Grad ≥ 3 RR = 0,39, 95 %-KI [0,08; 1,99], p = 0,26 und nach 180 Tagen: RR = 1,02, 95 %-KI [0,55; 1,90], p = 0,95, Anteil CTCAE Grad ≥ 3 RR = 0,49, 95 %-KI [0,12; 1,93], p = 0,30).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse traten unter Enzalutamid (n = 68) mehr „nicht-pathologische Frakturen“ auf als in der Vergleichsgruppe (n = 25). Dies dürfte durch die stark differierende Behandlungszeit begründet sein (RR = 2,64, 95 %-KI [1,68; 4,13], p < 0,0001, Anteil CTCAE Grad ≥ 3 RR = 1,62, 95 %-KI [0,71; 3,67], p = 0,25).

So betrug die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 5,8 pro 100 Patientenjahre und für den Vergleichsarm 4,6 pro 100 Patientenjahre (*Rate Ratio*: 1,25, 95 %-KI [0,77; 2,02], p = 0,37). Die Ereignisrate für den Anteil CTCAE Grad ≥ 3 liegt bei 1,3 pro 100 Patientenjahre für Enzalutamid und bei 1,7 pro 100 Patientenjahre für die Vergleichsgruppe (*Rate Ratio*: 1,26, 95 %-KI [0,77; 2,06], p = 0,36) (Tabelle 4-66).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 1,25 (95 %-KI [0,77; 2,01], p = 0,37) und für den Anteil CTCAE Grad ≥ 3 HR = 0,70 (95 %-KI [0,29; 1,67], p = 0,42) (Tabelle 4-67).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	12/12	8/20	9/29	12/41	8/49	8/57	4/61	4/65	1/66	2/68	0/68	0/68
Patients at Risk	871	829	756	684	579	470	333	201	126	64	17	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	14/14	5/19	0/19	2/21	1/22	0/22	0/22	3/25	0/25	0/25	0/25	0/25
Patients at Risk	844	660	371	268	159	106	67	36	20	7	2	0	0

Abbildung 17: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	1/3	3/6	3/9	3/12	2/14	0/14	0/14	0/14	1/15	0/15	0/15
Patients at Risk	871	839	772	704	606	498	357	220	141	73	20	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	5/5	1/6	0/6	1/7	1/8	0/8	0/8	1/9	0/9	0/9	0/9	0/9
Patients at Risk	844	668	379	271	160	107	68	36	22	8	2	0	0

Abbildung 18: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE Grad ≥ 3 – Nicht-pathologische Frakturen“

Tabelle 4-68: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“ in 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][b]** **p-Wert**
Stürze 1-90 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	20 (2,3)	844	21 (2,5)	0,92 [0,50; 1,69] p = 0,79	0,92 [0,50; 1,71] p = 0,79	-0,00 [-0,02; 0,01] p = 0,79
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	2 (0,2)	0,19 [0,01; 4,03] p = 1,00	0,19 [0,01; 4,03] p = 0,94	-0,00 [-0,01; 0,00] p = 0,94
Stürze 1-180 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	37 (4,2)	844	33 (3,9)	1,09 [0,69; 1,72] p = 0,72	1,09 [0,68; 1,76] p = 0,72	0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,72
Anteil CTCAE ≥ 3	871	4 (0,5)	844	3 (0,4)	1,29 [0,29; 5,76] p = 0,74	1,29 [0,29; 5,80] p = 0,74	0,00 [-0,01; 0,01] p = 0,74
Stürze zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	101 (11,6)	844	45 (5,3)	2,18 [1,55; 3,05] p < 0,0001	2,33 [1,62; 3,36] p < 0,0001	0,06 [0,04; 0,09] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	12 (1,4)	844	6 (0,7)	1,94 [0,73; 5,14] p = 0,18	1,95 [0,73; 5,22] p = 0,18	0,01 [-0,00; 0,02] p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Stürze zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL (Gesamt)	871	101 (11,6)	1180,1	8,6 [6,9; 10,6]	844	45 (5,3)	541,6	8,3 [6,1; 11,4]	1,03 [0,70; 1,51] p = 0,88
Anteil CTCAE ≥ 3	871	12 (1,4)	1180,1	1,0 [0,5; 1,9]	844	6 (0,7)	541,6	1,1 [0,4; 2,8]	0,92 [0,30; 2,80] p = 0,88

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“ in 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**
Stürze zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	101 (11,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	45 (5,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,10 [0,77; 1,59] p = 0,60
Anteil CTCAE ≥ 3	871	12 (1,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	6 (0,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,86 [0,31; 2,35] p = 0,76

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;*KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-68 gibt einen Überblick über die Häufigkeit von Stürzen für drei Auswertungszeiträume. Nach 90 und 180 Tagen traten in beiden Studienarmen etwa gleich viele Stürze auf. Der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen war nicht signifikant (nach 90 Tagen: RR = 0,92, 95 %-KI [0,50; 1,69], p = 0,79; Anteil CTCAE Grad ≥ 3 RR = 0,19, 95 %-KI [0,01; 4,03], p = 1,00 und nach 180 Tagen: RR = 1,09, 95 %-KI [0,69; 1,72], p = 0,72, Anteil CTCAE Grad ≥ 3 RR = 1,29, 95 %-KI [0,29; 5,76], p = 0,74). Zum Zeitpunkt der finalen Analyse traten unter Enzalutamid (n = 101) mehr Stürze auf als in der Vergleichsgruppe (n = 45), was auf die unterschiedlich lange Behandlungszeit zurückgeführt werden kann (RR = 2,18, 95 %-KI [1,55; 3,05], p < 0,0001, Anteil CTCAE Grad ≥ 3 RR = 1,94, 95 %-KI [0,73; 5,14], p = 0,18).

So betrug die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 8,6 pro 100 Patientenjahre und im Vergleichsarm 8,3 pro 100 Patientenjahre (*Rate Ratio*: 1,03, 95 %-KI [0,70; 1,51], p = 0,88). Die Ereignisrate für den Anteil CTCAE Grad ≥ 3 ist mit 1,0 pro 100 Patientenjahre für die Enzalutamid-Gruppe und mit 1,1 pro 100 Patientenjahre für die Vergleichsgruppe vergleichbar (*Rate Ratio*: 0,92, 95 %-KI [0,30; 2,08], p = 0,88) (Tabelle 4-69).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 1,10 (95 %-KI [0,77; 1,59], p = 0,60) und für den Anteil CTCAE Grad ≥ 3 HR = 0,86 (95 %-KI [0,31; 2,35], p = 0,76) (Tabelle 4-70).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	20/20	17/37	18/55	20/75	8/83	6/89	6/95	3/98	0/98	3/101	0/101	0/101
Patients at Risk	871	821	743	665	556	452	323	190	120	64	18	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	21/21	12/33	1/34	6/40	1/41	1/42	2/44	1/45	0/45	0/45	0/45	0/45
Patients at Risk	844	656	363	258	148	102	64	31	20	7	2	0	0

Abbildung 19: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	4/4	4/8	1/9	2/11	0/11	0/11	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12
Patients at Risk	871	841	772	703	608	499	359	220	141	74	20	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	1/3	0/3	2/5	0/5	0/5	0/5	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Patients at Risk	844	669	380	270	158	108	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 20: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Stürze“

Tabelle 4-71: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – *Restless Legs* Syndrom“ in 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][b]** **p-Wert**
***Restless Legs* Syndrom 1-90 Tage**							
PREVAIL (Gesamt)	871	16 (1,8)	844	0 (0,0)	31,98 [1,92; 532,2] p = n. b.	32,58 [1,95; 543,8] p = 0,93	0,02 [0,01; 0,03] p = 0,58
Anteil CTCAE ≥ 3	871	1 (0,1)	844	0 (0,0)	2,91 [0,12; 71,26] p = n. b.	2,91 [0,12; 71,54] p = 0,96	0,00 [-0,00; 0,00] p = 0,97
***Restless Legs* Syndrom 1-180 Tage**							
PREVAIL (Gesamt)	871	17 (2,0)	844	2 (0,2)	8,24 [1,91; 35,54] p = 0,005	8,38 [1,93; 36,39] p = 0,005	0,02 [0,01; 0,03] p = 0,0006
Anteil CTCAE ≥ 3	871	1 (0,1)	844	0 (0,0)	2,91 [0,12; 71,26] p = n. b.	2,91 [0,12; 71,54] p = 0,96	0,00 [-0,00; 0,00] p = 0,97
***Restless Legs* Syndrom zum Zeitpunkt der finalen Analyse**							
PREVAIL (Gesamt)	871	18 (2,1)	844	3 (0,4)	5,81 [1,72; 19,67] p = 0,005	5,92 [1,74; 20,16] p = 0,005	0,02 [0,01; 0,03] p = 0,001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	1 (0,1)	844	0 (0,0)	2,91 [0,12; 71,26] p = n. b.	2,91 [0,12; 71,54] p = 0,96	0,00 [-0,00; 0,00] p = 0,97

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – *Restless Legs*-Syndrom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
***Restless Legs* Syndrom zum Zeitpunkt der finalen Analyse**									
PREVAIL (Gesamt)	871	18 (2,1)	1180,1	1,5 [0,9; 2,7]	844	3 (0,4)	541,6	0,6 [0,1; 2,3]	2,75 [0,59; 12,85] p = 0,20
Anteil CTCAE ≥ 3	871	1 (0,1)	1180,1	0,1 [0,0; 0,4]	844	0 (0,0)	541,6	0,0 [0,0; 0,0]	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall ; n.b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs* Syndrom“ in 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**
***Restless Legs* Syndrom zum Zeitpunkt der finalen Analyse**							
PREVAIL (Gesamt)	871	18 (2,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	3 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	5,14 [1,51; 17,54] p = 0,009
Anteil CTCAE ≥ 3	871	1 (0,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht;
n. b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-71 gibt einen Überblick über das Auftreten eines *Restless Legs* Syndromes für drei Auswertungszeiträume. Nach 90 Tagen trat das Ereignis unter Enzalutamid bei 16 Patienten auf, wovon ein Ereignis als CTCAE Grad ≥ 3 einzustufen war. Nach 180 Tagen litt in der Enzalutamid-Gruppe ein weiterer Patient (n = 17) an einem *Restless Legs* Syndrom. In der Vergleichsgruppe waren erst nach 180 Tagen zwei Patienten mit einem Ereignis zu verzeichnen. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse trat in jedem Studienarm jeweils ein weiteres Ereignis auf (Enzalutamid n = 18, Vergleichsgruppe n = 3, RR = 5,81, 95 %-KI [1,72; 19,67], p = 0,005). Der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen kann auf die unterschiedlich lange Behandlungszeit zurückgeführt werden.

So beträgt die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 1,5 pro 100 Patientenjahre und für den Vergleichsarm 0,6 pro 100 Patientenjahre. Der Unterschied ist nicht signifikant (*Rate Ratio*: 2,75, 95 %-KI [0,59; 12,85], p = 0,20). Auch die Ereignisrate für den Anteil CTCAE Grad ≥ 3 ist mit 0,1 pro 100 Patientenjahre für Enzalutamid und mit 0,0 pro 100 Patientenjahre für die Vergleichsgruppe vergleichbar (*Rate Ratio*: nicht berechenbar, Tabelle 4-72).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 5,14 (95 %-KI [1,51; 17,54], p = 0,009, Tabelle 4-73).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	16/16	1/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	1/18	0/18	0/18	0/18	0/18
Patients at Risk	871	826	761	697	603	497	357	220	140	73	19	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	2/2	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Patients at Risk	844	669	381	270	160	107	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 21: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs Syndrom*“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Patients at Risk	871	840	774	709	613	504	362	223	143	75	20	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Patients at Risk	844	669	381	271	161	108	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 22: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE Grad ≥ 3 – *Restless Legs Syndrom*“

Tabelle 4-74: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in 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][b]** **p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung 1-90 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	28 (3,2)	844	6 (0,7)	4,52 [1,88; 10,87] p = 0,0007	4,64 [1,91; 11,26] p = 0,0007	0,03 [0,01; 0,04] p = 0,0002
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	1 (0,1)	0,32 [0,01; 7,92] p = 1,00	0,32 [0,01; 7,93] p = 0,96	-0,00 [-0,00; 0,00] p = 0,97
Kognitive Beeinträchtigung 1-180 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	36 (4,1)	844	10 (1,2)	3,49 [1,74; 6,98] p = 0,0004	3,60 [1,77; 7,29] p = 0,0004	0,03 [0,01; 0,04] p = 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	2 (0,2)	0,19 [0,01; 4,03] p = 1,00	0,19 [0,01; 4,03] p = 0,94	-0,00 [-0,01; 0,00] p = 0,94
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	50 (5,7)	844	13 (1,5)	3,73 [2,04; 6,81] p < 0,0001	3,89 [2,10; 7,22] p < 0,0001	0,04 [0,02; 0,06] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	2 (0,2)	0,19 [0,01; 4,03] p = 1,00	0,19 [0,01; 4,03] p = 0,94	-0,00 [-0,01; 0,00] p = 0,94

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL (Gesamt)	871	50 (5,7)	1180,1	4,2 [3,0; 5,9]	844	13 (1,5)	541,6	2,4 [1,2; 4,6]	1,77 [0,85; 3,69] p = 0,13
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	1180,1	0,0 [0,0; n. b.]	844	2 (0,2)	541,6	0,4 [0,1; 1,9]	0,00 [0,00; n. b.] p = 1,00

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall ; n. b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in 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**
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	50 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	13 (1,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,74 [1,47; 5,08] p = 0,001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	2 (0,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,00 [0,00; n.b.] p = 1,00

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-74 gibt einen Überblick über das Auftreten kognitiver Beeinträchtigungen für drei Auswertungszeiträume. Nach 90 Tagen traten kognitive Beeinträchtigungen unter Enzalutamid bei 23 Patienten, nach 180 Tagen bei 36 und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 50 Patienten auf. Der Anteil mit CTCAE Grad ≥ 3 davon lag bei null. In der Vergleichsgruppe litten zunächst 6 Patienten (1-90 Tage), dann 10 Patienten (1-180 Tage) und bei der finalen Auswertung 13 Patienten unter kognitiven Beeinträchtigungen (RR = 3,73, 95 %-KI [2,04; 6,81], p < 0,0001), wobei der Unterschied zwischen den Vergleichsarmen auf die unterschiedlich lange Behandlungszeit zurückgeführt werden kann.

So betrug die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 4,2 pro 100 Patientenjahre und für den Vergleichsarm 2,4 pro 100 Patientenjahre. Der Unterschied ist nicht signifikant (*Rate Ratio*: 1,77, 95 %-KI [0,85; 3,69], p = 0,13). Die Ereignisrate für den Anteil CTCAE Grad ≥ 3 ist mit 0,0 pro 100 Patientenjahre für Enzalutamid und bei 0,4 pro 100 Patientenjahre für Vergleichsgruppe vergleichbar (Tabelle 4-75).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 2,74 (95 %-KI [1,47; 5,08], p = 0,001, Tabelle 4-76).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	28/28	8/36	5/41	4/45	2/47	1/48	1/49	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
Patients at Risk	871	814	741	675	578	471	336	205	129	64	19	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	4/10	3/13	0/13	0/13	0/13	0/13	0/13	0/13	0/13	0/13	0/13
Patients at Risk	844	666	378	267	159	107	68	35	21	8	2	0	0

Abbildung 23: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Patients at Risk	871	841	775	710	614	504	362	223	143	75	20	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Patients at Risk	844	669	381	271	161	108	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 24: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE Grad ≥ 3 – Kognitive Beeinträchtigung“

Tabelle 4-77: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in 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][b]** **p-Wert**
Hitzewallungen 1-90 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	133 (15,3)	844	58 (6,9)	2,22 [1,66; 2,98] p < 0,0001	2,44 [1,77; 3,38] p < 0,0001	0,08 [0,05; 0,11] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Hitzewallungen 1-180 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	151 (17,3)	844	65 (7,7)	2,25 [1,71; 2,96] p < 0,0001	2,51 [1,85; 3,42] p < 0,0001	0,10 [0,07; 0,13] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	174 (20,0)	844	67 (7,9)	2,52 [1,93; 3,28] p < 0,0001	2,90 [2,15; 3,91] p < 0,0001	0,12 [0,09; 0,15] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	1 (0,1)	844	0 (0,0)	2,91 [0,12; 71,26] p = n. b.	2,91 [0,12; 71,54] p = 0,96	0,00 [-0,00; 0,00] p = 0,97

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR:*Odds Ratio*; RR: Relative Risikoreduktion; n.b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL (Gesamt)	871	174 (20,0)	1180,1	14,7 [12,5; 17,4]	844	67 (7,9)	541,6	12,4 [9,5; 16,2]	1,19 [0,87; 1,63] p = 0,28
Anteil CTCAE ≥ 3	871	1 (0,1)	1180,1	0,1 [0,0; 0,2]	844	0 (0,0)	541,6	0,0 [0,0; 0,0]	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI : Konfidenzintervall ; n. b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in 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**
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	174 (20,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	67 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,29 [1,73; 3,05] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	1 (0,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n. b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; n. b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-77 gibt einen Überblick über das Auftreten von Hitzewallungen für drei Auswertungszeiträume. Nach 90 Tagen traten Hitzewallungen unter Enzalutamid bei 133 Patienten, nach 180 Tagen bei 151 und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 174 Patienten auf. Der Anteil mit CTCAE Grad ≥ 3 war dabei zu vernachlässigen. In der Vergleichsgruppe litten zunächst 58 Patienten (1-90 Tage), dann 65 Patienten (1-180 Tage) und bei der finalen Auswertung 67 Patienten an Hitzewallungen (RR = 2,52, 95 %-KI [1,93; 3,28], p < 0,0001), wobei die Differenz zwischen den Vergleichsarmen auf die unterschiedlich lange Behandlungszeit zurückgeführt werden kann.

So betrug die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 14,7 pro 100 Patientenjahre und für den Vergleichsarm 12,4 pro 100 Patientenjahre. Der Unterschied ist nicht signifikant (*Rate Ratio*: 1,19, 95 %-KI [0,87; 1,63], p = 0,28, Tabelle 4-78).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 2,29 (95 %-KI [1,73; 3,05], p < 0,0001, Tabelle 4-79).

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

Abbildung 25: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Patients at Risk	871	841	775	710	614	503	361	222	142	74	20	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Patients at Risk	844	669	381	271	161	108	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 26: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Hitzewallungen“

Tabelle 4-80: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue (inklusive Asthenie)“ in 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][b]** **p-Wert**
Fatigue (inklusive Asthenie) 1-90 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	268 (30,8)	844	215 (25,5)	1,21 [1,04; 1,41] p = 0,02	1,30 [1,05; 1,61] p = 0,01	0,05 [0,01; 0,10] p = 0,01
Anteil CTCAE ≥ 3	871	7 (0,8)	844	13 (1,5)	0,52 [0,21; 1,30] p = 0,16	0,52 [0,21; 1,30] p = 0,16	-0,01 [-0,02; 0,00] p = 0,16
Fatigue (inklusive Asthenie) 1-180 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	321 (36,9)	844	264 (31,3)	1,18 [1,03; 1,35] p = 0,02	1,28 [1,05; 1,57] p = 0,02	0,06 [0,01; 0,10] p = 0,01
Anteil CTCAE ≥ 3	871	12 (1,4)	844	18 (2,1)	0,65 [0,31; 1,33] p = 0,24	0,64 [0,31; 1,34] p = 0,24	-0,01 [-0,02; 0,00] p = 0,23
Fatigue (inklusive Asthenie) zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	421 (48,3)	844	295 (35,0)	1,38 [1,23; 1,55] p < 0,0001	1,74 [1,43; 2,11] p < 0,0001	0,13 [0,09; 0,18] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	26 (3,0)	844	25 (3,0)	1,01 [0,59; 1,73] p = 0,98	1,01 [0,58; 1,76] p = 0,98	0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,98

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue (inklusive Asthenie)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Fatigue (inklusive Asthenie) zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL (Gesamt)	871	421 (48,3)	1180,1	35,7 [32,4; 39,3]	844	295 (35,0)	541,6	54,5 [48,5; 61,1]	0,66 [0,56; 0,76] p < 0,0001
Anteil CTCAE ≥ 3	871	26 (3,0)	1180,1	2,2 [1,3; 3,7]	844	25 (3,0)	541,6	4,6 [2,7; 7,8]	0,48 [0,23; 0,99] p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue (inklusive Asthenie)“ in 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**
Fatigue (inklusive Asthenie) zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	421 (48,3)	16,8 [13,4; 21,4]	844	295 (35,0)	n.e. [15,9; n.e.]	1,14 [0,98; 1,33] p = 0,09
Anteil CTCAE ≥ 3	871	26 (3,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	25 (3,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,51 [0,28; 0,91] p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die Hazard Ratio basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
CTCAE: Common Toxicity Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der Safety-Population.

Tabelle 4-80 gibt einen Überblick über das Auftreten von Fatigue für drei Auswertungszeiträume. Nach 90 Tagen traten unter Enzalutamid bei 268 Patienten, nach 180 Tagen bei 321 und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 421 Patienten Fatigue auf. Der Anteil mit CTCAE Grad ≥ 3 davon lag zwischen 0,8-3,0 %. In der Vergleichsgruppe litten insgesamt deutlich weniger Patienten an Fatigue. Nach 1-90 Tagen waren es 215 Patienten, nach 1-180 Tagen 264 Patienten und bei der finalen Auswertung 295 Patienten (RR = 1,38, 95 %-KI [1,23; 1,55], p < 0,0001).

Diese Unterschiede sind auf die unterschiedlichen Behandlungsdauern zurückzuführen, denn die Ereignisrate betrug für den Enzalutamid-Arm 35,7 pro 100 Patientenjahre und für den Vergleichsarm 54,5 pro 100 Patientenjahre bei einer *Rate Ratio* von 0,66, 95 %-KI [0,56; 0,76] und einem p-Wert < 0,0001 (Tabelle 4-81).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 1,14 (95 %-KI [0,98; 1,33], p = 0,09, Tabelle 4-82).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	269/269	53/322	34/356	22/378	19/397	9/406	9/415	4/419	1/420	1/421	0/421	0/421
Patients at Risk	871	578	490	424	350	268	186	101	60	28	6	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	215/215	49/264	16/280	7/287	5/292	1/293	1/294	1/295	0/295	0/295	0/295	0/295
Patients at Risk	844	505	276	187	106	74	48	23	14	4	1	0	0

Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	7/7	5/12	2/14	1/15	3/18	1/19	3/22	1/23	2/25	1/26	0/26	0/26
Patients at Risk	871	835	768	704	609	497	358	218	138	71	19	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	13/13	5/18	0/18	2/20	3/23	0/23	1/24	1/25	0/25	0/25	0/25	0/25
Patients at Risk	844	661	378	270	160	107	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 28: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE Grad ≥ 3 – Fatigue“

Tabelle 4-83: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerz“ in 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][b]** **p-Wert**
Kopfschmerz 1-90 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	50 (5,7)	844	48 (5,7)	1,01 [0,69; 1,48] p = 0,96	1,01 [0,67; 1,52] p = 0,96	0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,96
Anteil CTCAE ≥ 3	871	1 (0,1)	844	2 (0,2)	0,49 [0,04; 5,33] p = 0,55	0,48 [0,04; 5,35] p = 0,55	-0,00 [-0,01; 0,00] p = 0,55
Kopfschmerz 1-180 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	63 (7,2)	844	54 (6,4)	1,13 [0,80; 1,61] p = 0,49	1,14 [0,78; 1,66] p = 0,49	0,01 [-0,02; 0,03] p = 0,49
Anteil CTCAE ≥ 3	871	2 (0,2)	844	2 (0,2)	0,97 [0,14; 6,86] p = 0,97	0,97 [0,14; 6,89] p = 0,97	-0,00 [-0,00; 0,00] p = 0,97
Kopfschmerz zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	91 (10,4)	844	59 (7,0)	1,50 [1,09; 2,05] p = 0,01	1,55 [1,10; 2,19] p = 0,01	0,03 [0,01; 0,06] p = 0,01
Anteil CTCAE ≥ 3	871	2 (0,2)	844	3 (0,4)	0,65 [0,11; 3,86] p = 0,63	0,65 [0,11; 3,87] p = 0,63	-0,00 [-0,01; 0,00] p = 0,63

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall; OR: *OddsRatio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-84: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Kopfschmerz zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL (Gesamt)	871	91 (10,4)	1180,1	7,7 [6,1; 9,8]	844	59 (7,0)	541,6	10,9 [8,1; 14,7]	0,71 [0,48; 1,04] p = 0,08
Anteil CTCAE ≥ 3	871	2 (0,2)	1180,1	0,2 [0,0; 2,0]	844	3 (0,4)	541,6	0,6 [0,1; 4,1]	0,31 [0,01; 7,33] p = 0,46

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerz“ in 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**
Kopfschmerz zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	91 (10,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	59 (7,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,12 [0,80; 1,56] p = 0,53
Anteil CTCAE ≥ 3	871	2 (0,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	3 (0,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,49 [0,08; 3,03] p = 0,44

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-83 gibt einen Überblick über das Auftreten von Kopfschmerz für drei Auswertungszeiträume. Nach 90 Tagen traten unter Enzalutamid bei 50 Patienten, nach 180 Tagen bei 63 und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 91 Patienten Kopfschmerz auf. Der Anteil mit CTCAE Grad ≥ 3 davon war zu vernachlässigen. In der Vergleichsgruppe litten nach 1-90 Tagen 48 Patienten, nach 1-180 Tagen 54 Patienten und bei der finalen Auswertung 59 Patienten an Kopfschmerz (RR = 1,50, 95 %-KI [1,09; 2,05], p = 0,01), wobei die Differenz zwischen den Vergleichsarmen auf die unterschiedliche Behandlungsdauer zurückgeführt werden kann.

So betrug die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 7,7 pro 100 Patientenjahre und für den Vergleichsarm 10,9 pro 100 Patientenjahre bei einer *Rate Ratio* von 0,71, 95 %-KI [0,48; 1,04] und einem p-Wert = 0,08 (Tabelle 4-84).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 1,12 (95 %-KI [0,80; 1,56], p = 0,53, Tabelle 4-85).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	50/50	13/63	10/73	4/77	4/81	2/83	3/86	4/90	1/91	0/91	0/91	0/91
Patients at Risk	871	793	717	651	559	454	325	200	127	67	18	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	48/48	6/54	3/57	1/58	0/58	1/59	0/59	0/59	0/59	0/59	0/59	0/59
Patients at Risk	844	632	355	250	149	100	64	34	22	8	2	0	0

Abbildung 29: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerz“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Patients at Risk	871	841	774	709	613	503	362	223	143	75	20	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	0/2	0/2	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Patients at Risk	844	668	381	271	160	107	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 30: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Kopfschmerz“

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ in 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][b]** **p-Wert**
Angst 1-90 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	7 (0,8)	844	12 (1,4)	0,57 [0,22; 1,43] p = 0,23	0,56 [0,22; 1,43] p = 0,23	-0,01 [-0,02; 0,00] p = 0,22
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	1 (0,1)	0,32 [0,01; 7,92] p = 1,00	0,32 [0,01; 7,93] p = 0,96	-0,00 [-0,00; 0,00] p = 0,97
Angst 1-180 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	16 (1,8)	844	18 (2,1)	0,86 [0,44; 1,68] p = 0,66	0,86 [0,44; 1,70] p = 0,66	-0,00 [-0,02; 0,01] p = 0,66
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	1 (0,1)	0,32 [0,01; 7,92] p = 1,00	0,32 [0,01; 7,93] p = 0,96	-0,00 [-0,00; 0,00] p = 0,97
Angst zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	33 (3,8)	844	22 (2,6)	1,45 [0,86; 2,47] p = 0,17	1,47 [0,85; 2,55] p = 0,17	0,01 [-0,00; 0,03] p = 0,16
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	2 (0,2)	0,19 [0,01; 4,03] p = 1,00	0,19 [0,01; 4,03] p = 0,94	-0,00 [-0,01; 0,00] p = 0,94

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall ; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Angst zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL (Gesamt)	871	33 (3,8)	1180,1	2,8 [1,8; 4,3]	844	22 (2,6)	541,6	4,1 [2,4; 6,9]	0,69 [0,35; 1,36] p = 0,28
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	1180,1	0,0 [0,0; n. b.]	844	2 (0,2)	541,6	0,4 [0,1; 1,5]	0,00 [0,00; n. b.] p = 1,00

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall ; n. b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ in 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**
Angst zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	33 (3,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	22 (2,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,85 [0,48; 1,48] p = 0,55
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	2 (0,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,00 [0,00; n. b.] p = 1,00

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
n. b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-86 gibt einen Überblick über das Auftreten von Angst für drei Auswertungszeiträume. Nach 90 Tagen trat unter Enzalutamid bei 7 Patienten, nach 180 Tagen bei 16 und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 33 Patienten Angst auf. Der Anteil mit CTCAE Grad ≥ 3 davon lag bei null. In der Vergleichsgruppe litten nach 1-90 Tagen 12 Patienten, nach 1-180 Tagen 18 Patienten und bei der finalen Auswertung 22 Patienten an Angst (RR = 1,45, 95 %-KI [0,86; 2,47], p = 0,17).

Die Ereignisrate betrug für den Enzalutamid-Arm 2,8 pro 100 Patientenjahre und für den Vergleichsarm 4,1 pro 100 Patientenjahre bei einer *Rate Ratio* von 0,69, 95 %-KI [0,35; 1,36] und einem p-Wert = 0,28 (Tabelle 4-87).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 0,85 (95 %-KI [0,48; 1,48], p = 0,55, Tabelle 4-88).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	7/7	9/16	7/23	3/26	2/28	3/31	1/32	1/33	0/33	0/33	0/33	0/33
Patients at Risk	871	834	762	693	598	489	352	215	136	71	19	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	12/12	6/18	3/21	0/21	0/21	0/21	1/22	0/22	0/22	0/22	0/22	0/22
Patients at Risk	844	664	374	265	156	105	68	35	21	8	2	0	0

Abbildung 31: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Patients at Risk	871	841	775	710	614	504	362	223	143	75	20	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Patients at Risk	844	669	381	271	161	108	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 32: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* - CTCAE ≥ 3 – Angst“

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in 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][b]** **p-Wert**
Gynäkomastie 1-90 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	10 (1,1)	844	5 (0,6)	1,94 [0,67; 5,65] p = 0,23	1,95 [0,66 5,73] p = 0,22	0,01 [-0,00; 0,01] p = 0,21
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Gynäkomastie 1-180 Tage							
PREVAIL (Gesamt)	871	18 (2,1)	844	8 (0,9)	2,18 [0,95; 4,99] p = 0,06	2,21 [0,95; 5,10] p = 0,06	0,01 [-0,00; 0,02] p = 0,06
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	29 (3,3)	844	11 (1,3)	2,56 [1,28; 5,08] p = 0,008	2,61 [1,29; 5,26] p = 0,007	0,02 [0,01; 0,03] p = 0,005
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n.b.	n.b.	n.b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko; n.b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL (Gesamt)	871	29 (3,3)	1180,07	2,5 [1,7; 3,5]	844	11 (1,3)	541,57	2,0 [1,1; 3,6]	1,21 [0,61; 2,40] p = 0,59
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	1180,07	0,0 [0,0; n. b.]	844	0 (0,0)	541,57	0,0 [0,0; n.b.]	n.b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall ; n. b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-91: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in 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**
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL (Gesamt)	871	29 (3,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	11 (1,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,56 [0,77; 3,19] p = 0,22
Anteil CTCAE ≥ 3	871	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	0 (0,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	n.b.

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate).
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
n. b.: nicht berechenbar
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-89 gibt einen Überblick über das Auftreten von Gynäkomastie für drei Auswertungszeiträume. Nach 1-90 Tagen traten unter Enzalutamid bei 10 Patienten, nach 1-180 Tagen bei 18 und zum Zeitpunkt der finalen Analyse bei 29 Patienten Gynäkomastie auf. Der Anteil mit CTCAE Grad ≥ 3 davon lag bei null. In der Vergleichsgruppe litten nach 1-90 Tagen 5 Patienten, nach 1-180 Tagen 8 Patienten und bei der finalen Auswertung 11 Patienten an Gynäkomastie (RR = 2,56, 95 %-KI [1,28; 5,08], p = 0,008). Die Differenz zwischen den Vergleichsarmen kann dabei auf die unterschiedliche Behandlungszeit zurückgeführt werden.

So betrug die Ereignisrate für den Enzalutamid-Arm 2,5 pro 100 Patientenjahre und für den Vergleichsarm 2,0 pro 100 Patientenjahre bei einer *Rate Ratio* von 1,21, 95 %-KI [0,61; 2,40] und einem p-Wert p = 0,59 (Tabelle 4-90).

Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 1,56 (95 %-KI [0,77; 3,19], p = 0,22, Tabelle 4-91).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	10/10	8/18	4/22	2/24	2/26	0/26	1/27	2/29	0/29	0/29	0/29	0/29
Patients at Risk	871	831	757	689	593	484	345	211	132	70	18	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	5/5	3/8	1/9	0/9	1/10	1/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11
Patients at Risk	844	665	377	268	159	105	66	33	19	6	2	0	0

Abbildung 33: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Patients at Risk	871	841	775	710	614	504	362	223	143	75	20	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
Patients at Risk	844	669	381	271	161	108	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 34: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* CTCAE Grad ≥ 3 – Gynäkomastie“

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.

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

4.3.1.3.1.8.3 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit 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 4-92: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Unerwünschte Ereignisse wurden wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.8.1 beschrieben definiert und registriert. Anhand der Kriterien des *NCI*-CTCAE, Version 4.0, wurden sie in die fünf Schweregrade 1 bis 5 eingeteilt. Änderte sich der Schweregrad eines UEs über die Zeit, wurde der höchste Schweregrad für dieses UE registriert. Innerhalb des Endpunktes werden alle UEs nach CTCAE Grad ≥ 3, welche mit einer relativen Häufigkeit von ≥ 3 % in mindestens einer Behandlungsgruppe auftraten, dargestellt.

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 4-93: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse mit 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
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N = 1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 16,6 Monate im Enzalutamidarm und 4,6 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, muss sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Für dichotome Datenauswertungen wurden daher ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung, in der noch eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme gewährleistet war, durchgeführt. Um den unterschiedlichen Behandlungsdauern Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahren analysiert. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit 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 4-94: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in 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][b] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 1-90 Tage							
PREVAIL	871	114 (13,1)	844	173 (20,5)	0,64 [0,51; 0,79] p < 0,0001	0,58 [0,45; 0,76] p < 0,0001	-0,07 [-0,11; -0,04] p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 1-180 Tage							
PREVAIL	871	178 (20,4)	844	251 (29,7)	0,69 [0,58; 0,81] p < 0,0001	0,61 [0,49; 0,76] p < 0,0001	-0,09 [-0,13; -0,05] p < 0,0001
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	871	374 (42,9)	844	313 (37,1)	1,16 [1,03; 1,30] p = 0,01	1,28 [1,05; 1,55] p = 0,01	0,06 [0,01; 0,10] p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL	871	374 (42,9)	1180,1	31,7 [28,2; 35,7]	844	313 (37,1)	541,6	57,8 [50,8; 65,7]	0,55 [0,46; 0,65] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in 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**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	871	374 (42,9)	22,3 [19,0; 28,3]	844	313 (37,1)	13,3 [11,1; 18,2]	0,66 [0,57; 0,77] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events* ; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Die Ergebnisse in Tabelle 4-94 zeigen sowohl für die ersten 90 Tage der Behandlung als auch für 180 Tage der Behandlung einen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Es traten unter Enzalutamid bei 7 % (1-90 Tage) bzw. 9 % (1-180 Tage) der Patienten weniger unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 als unter der Vergleichstherapie auf.

Unter Enzalutamid trat bei 114/871 (13,1 %) der Patienten, in der Vergleichsgruppe bei 173/844 (20,5 %) der Patienten innerhalb der ersten 90 Behandlungstage ein unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3 auf (RR: 0,64 (95 %-KI [0,51; 0,79]), p < 0,0001, OR: 0,58 (95 %-KI [0,45; 0,76], p < 0,0001, ARR: -0,07 (95 %-KI [-0,11; -0,04]), p < 0,0001). Nach 180 Tagen Therapie waren es im Enzalutamid-Arm 178/871 (20,4 %) Patienten und im Vergleichsarm 251/844 (29,7 %) Patienten (RR: 0,69 (95 %-KI [0,58; 0,81], p < 0,0001, OR: 0,61 (95 %-KI [0,49; 0,76]), p < 0,0001, ARR: -0,09 (95 %-KI [-0,13; -0,05]), p < 0,0001).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse erlitten mehr Patienten unter Enzalutamid ein unerwünschtes Ereignis nach CTCAE ≥ 3 als unter der Vergleichstherapie (RR: 1,16 (95 %-KI [1,03; 1,30]), p = 0,01, OR: 1,28 (95 %-KI [1,05; 1,55]), p = 0,01, ARR: 0,06 (95 %-KI [0,01; 0,10], p = 0,01). Dieser Unterschied ist auf die längere Behandlungsdauer mit Enzalutamid zurückzuführen, da aufgrund dessen entsprechend mehr Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines „unerwünschten Ereignisses nach CTCAE ≥ 3 betrug 22,3 Monate unter der Behandlung mit Enzalutamid und 13,3 Monate in der Vergleichsgruppe. Die *Hazard Ratio* betrug 0,66 (95 %-KI [0,57; 0,77], p < 0,0001, Tabelle 4-96).

Tabelle 4-95 fasst die Anzahl der Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre zusammen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug für Patienten im Enzalutamid-Arm 17,1 Monate, für Patienten im Vergleichsarm 5,4 Monate. Insgesamt erfasste die Analyse 1721,7 Patientenjahre (Enzalutamid-Arm: 1180,1 Patientenjahre, Vergleichsarm: 541,6 Patientenjahre). Die Ereignisrate für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse nach CTCAE ≥ 3“ betrug 31,7 pro 100 Patientenjahre in der Enzalutamid-Gruppe und 57,8 pro 100 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zugunsten einer Enzalutamid-Behandlung ist mit einer *Rate Ratio* von 0,55 (95 %-KI [0,46; 0,65]) und einem p-Wert von p < 0,0001 statistisch signifikant.

Abbildung 35: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ [Medivation 2014b]

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.

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

4.3.1.3.1.8.4 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 4-97: Operationalisierung von „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	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, mit Ausnahme von Ereignissen, welche, wären sie in einer schwereren Form aufgetreten oder unbehandelt geblieben, möglicherweise zum Tod geführt hätten; • die Hospitalisierung oder eine Verlängerung der Hospitalisierung des Patienten nach sich zog; • eine bleibende oder substantielle Behinderung nach sich zog (beispielsweise 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; Die Registrierung schwerwiegender UEs begann zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zur *Safety Follow-up* Visite, d. h. 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation, oder bis zum Beginn eines anderen Prüfpräparates oder einer zytotoxischen Chemotherapie..

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 „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N = 1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 16,6 Monate im Enzalutamid-Arm und 4,6 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Für dichotome Datenauswertungen wurden daher ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung, in der noch eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme gewährleistet war, durchgeführt. Um den unterschiedlichen Behandlungsdauern Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahren analysiert. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

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 4-99: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in 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][b] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL	871	57 (6,5)	844	116 (13,7)	0,48 [0,35; 0,64] p < 0,0001	0,44 [0,32; 0,61] p < 0,0001	-0,07 [-0,10; -0,04] p < 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL	871	111 (12,7)	844	167 (19,8)	0,64 [0,52; 0,80] p < 0,0001	0,59 [0,46; 0,77] p < 0,0001	-0,07 [-0,11; -0,04] p < 0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	871	279 (32,0)	844	226 (26,8)	1,20 [1,03; 1,39] p = 0,02	1,29 [1,05; 1,59] p = 0,02	0,05 [0,01; 0,10] p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL	871	279 (32,0)	1180,1	23,6 [20,5; 27,3]	844	226 (26,8)	541,6	41,7 [35,5; 49,0]	0,57 [0,46; 0,70] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ in 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**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	871	279 (32,0)	n.e. [28,3; n.e.]	844	226 (26,8)	23,3 [16,1; n.e.]	0,63 [0,53; 0,76] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Die Ergebnisse in Tabelle 4-99 zeigen sowohl für die ersten 90 Tage der Behandlung als auch für 180 Tage der Behandlung einen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Es traten unter Enzalutamid bei jeweils 7 % (1-90 und 1-180 Tage) der Patienten weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als unter der Vergleichstherapie auf.

So trat unter Enzalutamid bei 57/871 (6,5 %) der Patienten, in der Vergleichsgruppe bei 116/844 (13,7 %) der Patienten innerhalb der ersten 90 Behandlungstage ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (RR: 0,48 (95 %-KI [0,35; 0,64]), p < 0,0001, OR: 0,44 (95 %-KI [0,32; 0,61], p < 0,0001, ARR: -0,07 (95 %-KI [-0,10; -0,04]), p < 0,0001). Nach 180 Tagen Therapie waren es im Enzalutamid-Arm 111/871 (12,4 %) Patienten und im Vergleichsarm 167/844 (19,8 %) Patienten (RR: 0,64 (95 %-KI [0,52; 0,80], p < 0,0001, OR: 0,59 (95 %-KI [0,46; 0,77]), p < 0,0001, ARR: -0,07 (95 %-KI [-0,11; -0,04]), p < 0,0001).

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse erlitten mehr Patienten unter Enzalutamid ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis als unter der Vergleichstherapie (RR: 1,20 (95 %-KI [1,03; 1,39]), p = 0,02, OR: 1,29 (95 %-KI [1,05; 1,59]), p = 0,02, ARR: 0,05 (95 %-KI [0,01; 0,10], p = 0,02). Dieser Unterschied ist auf die längere Behandlungsdauer mit Enzalutamid zurückzuführen, wie die Auswertungen je 100 Patientenjahre zeigen.

Tabelle 4-100 fasst die Anzahl der Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre zusammen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug für Patienten im Enzalutamid-Arm 17,1 Monate, für Patienten im Vergleichsarm 5,4 Monate. Insgesamt erfasste die Analyse 1721,7 Patientenjahre (Enzalutamid-Arm: 1180,1 Patientenjahre, Vergleichsarm: 541,6 Patientenjahre). Die Ereignisrate für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ betrug 23,6 pro 100 Patientenjahre in der Enzalutamid-Gruppe und 41,7 pro 100 Patientenjahre in der

Vergleichsgruppe. Der Unterschied zugunsten einer Enzalutamid-Behandlung ist mit einer *Rate Ratio* von 0,57 (95 %-KI [0,46; 0,70]) und einem p-Wert p < 0,0001 statistisch signifikant.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines „schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses“ wurde unter der Behandlung mit Enzalutamid nicht erreicht und betrug in der Vergleichsgruppe 23,3 Monate bei einer *Hazard Ratio* von 0,63 (95 %-KI [0,53; 0,76]) und einem p-Wert von p < 0,0001 (Tabelle 4-101).

Abbildung 36: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ [Medivation 2014b]

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.

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

4.3.1.3.1.8.5 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 4-102: Operationalisierung von „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Unerwünschte Ereignisse wurden wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.8.1 beschrieben, definiert und registriert. Als Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde jeder Therapieabbruch gewertet, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen und nicht aufgrund der Krankheitsprogression erfolgte. Diese Unterscheidung wurde vom Untersucher vorgenommen.

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 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „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
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N = 1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 16,6 Monate im Enzalutamidarm und 4,6 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte

Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Für dichotome Datenauswertungen wurden daher ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung, in der noch eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme gewährleistet war, durchgeführt. Um den unterschiedlichen Behandlungsdauern Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahren analysiert. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

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 4-104: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in 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][b] p-Wert**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL	871	26 (3,0)	844	116 (13,7)	0,22 [0,14; 0,33] p < 0,0001	0,19 [0,13; 0,30] p < 0,0001	-0,11 [-0,13; -0,08] p < 0,0001
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL	871	55 (6,3)	844	171 (20,3)	0,31 [0,23; 0,42] p < 0,0001	0,27 [0,19; 0,37] p < 0,0001	-0,14 [-0,17; -0,11] p < 0,0001
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	871	148 (17,0)	844	216 (25,6)	0,66 [0,55; 0,80] p < 0,0001	0,60 [0,47; 0,75] p < 0,0001	-0,09 [-0,13; -0,05] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL	871	148 (17,0)	1180,1	12,5 [9,9; 15,8]	844	216 (25,6)	541,6	39,9 [32,9; 48,4]	0,31 [0,23; 0,43] p <0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in 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**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	871	148 (17,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	216 (25,6)	n.e. [21,1; n.e.]	0,35 [0,28; 0,44] p < 0,0001

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-104 zeigt für alle Auswertungszeiträume einen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Unter Enzalutamid brachen 9-14 % weniger Patienten die Studienteilnahme ab als unter der Vergleichstherapie.

Es ergab sich ein Gesamtrisiko für das Auftreten von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse mit einem Relativen Risiko von 0,22 (95 %-KI [0,14; 0,33]), p < 0,0001 nach 90 Tagen Behandlung, von 0,31 (95 %-KI [0,23; 0,42]), p < 0,0001 nach 180 Tagen Behandlung und von 0,66 (95 %-KI [0,55; 0,80]), p < 0,0001 zum Zeitpunkt der finalen Analyse.

Tabelle 4-105 fasst die Anzahl der Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre zusammen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug für Patienten im Enzalutamid-Arm 17,1 Monate, für Patienten im Vergleichsarm 5,4 Monate. Insgesamt erfasste die Analyse 1721,7 Patientenjahre (Enzalutamid-Arm: 1180,1 Patientenjahre, Vergleichsarm: 541,6 Patientenjahre). Die Ereignisrate für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ betrug 12,5 pro 100 Patientenjahre in der Enzalutamid-Gruppe und 39,9 pro 100 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen den Vergleichsarmen ist mit einer *Rate Ratio* von 0,31 (95 %-KI [0,23; 0,43]) und einem p-Wert von p < 0,0001 statistisch signifikant.

Die mediane Zeit bis zum „Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses“ wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 0,35 (95 %-KI [0,28; 0,44]) bei einem p-Wert von p < 0,0001 (Tabelle 4-106) und unterstreicht damit den positiven Trend zugunsten von Enzalutamid.

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

Abbildung 37: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

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.

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

4.3.1.3.1.8.6 Endpunkt „Tod 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 4-107: Operationalisierung von „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
PREVAIL	Unerwünschte Ereignisse wurden wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.8.1 beschrieben, definiert und registriert. Alle Todesfälle, die nicht aufgrund einer Krankheitsprogression eintraten oder nicht eine unbekannte Ursache hatten, wurden als Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse erfasst.

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 4-108: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tod 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
PREVAIL	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N = 1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 16,6 Monate im Enzalutamidarm und 4,6 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig

für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Für dichotome Datenauswertungen wurden daher ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung, in der noch eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme gewährleistet war, durchgeführt. Um den unterschiedlichen Behandlungsdauern Rechnung zu tragen, wurde zusätzlich die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis pro 100 Patientenjahren analysiert. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Tod 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 4-109: Ergebnisse für „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in 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][b] p-Wert**
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL	871	8 (0,9)	844	8 (0,9)	0,97 [0,37; 2,57] p = 0,95	0,97 [0,36; 2,59] p = 0,95	-0,00 [-0,01; 0,01] p = 0,95
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL	871	16 (1,8)	844	21 (2,5)	0,74 [0,39; 1,41] p = 0,36	0,73 [0,38; 1,42] p = 0,36	-0,01 [-0,02; -0,01] p = 0,35
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL	871	37 (4,2)	844	32 (3,8)	1,12 [0,71; 1,78] p = 0,63	1,13 [0,70; 1,83] p = 0,63	0,00 [-0,01; 0,02] p = 0,63

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-110: Ergebnisse für „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL	871	37 (4,2)	1180,1	3,1 [1,8; 5,5]	844	32 (3,8)	541,6	5,9 [3,2; 10,8]	0,53 [0,23; 1,22] p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Auswertung der *Safety*-Population.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in 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**
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analysen							
PREVAIL	871	37 (4,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	844	32 (3,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,56 [0,34; 0,92] p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell (mit der Behandlung als einziger Kovariate)
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Die Ergebnisse in Tabelle 4-109 zeigen für alle Auswertungszeiträume keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Unter beiden Therapien starben etwa gleich viele Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-110 fasst die Anzahl der Patienten mit Ereignis pro 100 Patientenjahre zusammen. Die mittlere Beobachtungszeit betrug für Patienten im Enzalutamid-Arm 17,1 Monate, für Patienten im Vergleichsarm 5,4 Monate. Insgesamt erfasste die Analyse 1721,7 Patientenjahre (Enzalutamid-Arm: 1180,1 Patientenjahre, Vergleichsarm: 541,6 Patientenjahre). Die Ereignisrate für den Endpunkt „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ betrug 3,1 pro 100 Patientenjahre in der Enzalutamid-Gruppe und 5,9 pro 100 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe, bei einer *Rate Ratio* von 0,53 (95 %-KI [0,23; 1,22]) und einem p-Wert von 0,13.

Die mediane Zeit bis zum „Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses“ wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Die *Hazard Ratio* betrug 0,56 (95 %-KI [0,34; 0,92], p = 0,02) (Tabelle 4-111).

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	8/8	8/16	5/21	3/24	5/29	3/32	2/34	3/37	0/37	0/37	0/37	0/37
Patients at Risk	871	841	775	709	614	504	362	223	143	75	20	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	8/8	13/21	6/27	3/30	2/32	0/32	0/32	0/32	0/32	0/32	0/32	0/32
Patients at Risk	844	669	380	271	161	108	69	36	22	8	2	0	0

Abbildung 38: Kaplan-Meier Kurve für den Endpunkt „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“

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.

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

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.

4.3.1.3.2.1 Interaktionstests

Tabelle 4-112: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL für die Mortalität und Morbiditätsendpunkte

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Gesamtüberleben (*Time-to-event*-Analyse)	**0,17**[a]	0,69	0,78	0,40	0,48	0,58
Radiographisch progressionsfreies Überleben (*Time-to-event*-Analyse)	0,54	0,42	0,64	**0,19**[a]	0,22	**0,06**[a]
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation (*Time-to-event*-Analyse)	0,88	0,32	0,80	0,43	0,86	0,27
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Bestrahlung des Knochens (*Time-to-event*-Analyse)	0,83	0,61	**0,17**[a]	0,69	0,45	**0,16**[a]
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Knochenoperation (*Time-to-event*-Analyse)	0,71	**0,16**[a]	0,78	**0,04**[b]	0,61	0,99
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Pathologische Knochenfraktur (*Time-to-event*-Analyse)	0,92	0,42	0,32	**0,12**[a]	0,57	0,23
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Rückenmarkkompression (*Time-to-event*-Analyse)	0,44	0,28	0,62	**0,06**[a]	0,58	0,80
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen (*Time-to-event*-Analyse)	0,91	0,48	0,85	0,37	0,39	**0,18**[a]

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Mittlere Schmerzintensität (*mean pain intensity score*) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6)						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	0,77	0,24	0,77	0,80	0,70	0,22
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,85	0,44	0,86	0,85	0,54	0,58
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*) (BPI-SF Frage 3)						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	0,65	0,32	0,65	0,28	0,84	0,35
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,35	0,90	0,78	0,44	0,94	0,73
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9)						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	0,73	1,00	0,80	**0,02**[b]	0,56	0,60
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,22	0,93	0,61	**0,09**[a]	0,66	0,84
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt) (*Time-to-event*-Analyse)	**0,07**[a]	0,62	0,47	0,28	0,95	0,71
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund) (*Time-to-event*-Analyse)	**0,16**[a]	0,91	0,50	0,64	0,79	0,22

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (*Time-to-event*-Analyse)	0,66	0,54	0,90	0,87	0,33	**0,18**[a]
a: Hinweis auf Interaktion b: Beleg für Interaktion						

Tabelle 4-113: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL für die Endpunkte zur Lebensqualität

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	**0,09**[a]	**0,15**[a]	**0,008**[b]	**0,08**[a]	**0,20**[a]	**0,17**[a]
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,78	0,41	0,47	0,42	0,50	0,24
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	**0,03**[b]	0,32	**0,03**[b]	0,26	0,21	0,41
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,85	0,41	0,56	0,64	**0,14**[a]	0,26
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	0,34	**0,09**[a]	**0,07**[a]	0,72	0,60	0,38
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,56	0,21	0,65	0,62	0,64	0,28

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	**0,01**[b]	0,39	**0,11**[a]	0,34	0,33	0,97
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,44	0,24	**0,20**[a]	0,93	0,37	0,22
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	**0,04**[b]	0,73	0,46	0,32	0,24	0,44
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,31	0,43	0,82	0,88	**0,05**[b]	0,72
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	0,76	0,98	**0,17**[a]	0,53	**0,07**[a]	**0,10**[a]
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,48	0,70	0,79	0,31	**0,15**[a]	0,73

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom-Subskala						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	0,66	**0,13**[a]	**0,02**[b]	**0,02**[b]	0,86	**0,05**[b]
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,26	0,61	0,43	0,27	**0,14**[a]	0,30
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl						
Veränderung Woche 13 gegenüber Studienbeginn	0,70	**0,03**[b]	0,68	0,82	0,25	**0,08**[a]
Veränderung Woche 25 gegenüber Studienbeginn	0,80	**0,12**[a]	0,43	0,99	**0,16**[a]	**0,11**[a]

a: Hinweis auf Interaktion
b: Beleg für Interaktion

Tabelle 4-114: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Zusammenfassung der Interaktionstests (p-Werte) der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL für die Sicherheitsendpunkte

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Unerwünschte Ereignisse (Dichotome Analyse)						
Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage	RR: 0,47 OR: 0,58 ARR: 0,49	RR: **0,08**[a] OR: **0,12**[a] ARR: **0,09**[a]	RR: 0,25 OR: 0,25 ARR: 0,23	RR: 0,62 OR: 0,69 ARR: 0,63	RR: 0,66 OR: 0,66 ARR: 0,66	RR: **0,13**[a] OR: **0,16**[a] ARR: **0,14**[a]
Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage	RR: 0,32 OR: 0,31 ARR: 0,32	RR: 0,29 OR: 0,28 ARR: 0,29	RR: 0,60 OR: 0,61 ARR: 0,60	RR: 0,62 OR: 0,62 ARR: 0,62	RR: 0,87 OR: 0,88 ARR: 0,87	RR: **0,14**[a] OR: **0,15**[a] ARR: **0,14**[a]
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,69 **OR: 0,10**[a] ARR: 0,65	RR: 0,60 OR: **0,08**[a] ARR: 0,56	RR: 0,43 OR: 0,41 ARR: 0,42	RR: **0,01**[b] OR: **0,008**[b] ARR: **0,01**[b]	RR: 0,96 OR: 0,78 ARR: 0,95	RR: 0,51 OR: 0,81 ARR: 0,52
Unerwünschte Ereignisse (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,85	0,87	0,50	**0,09**[a]	0,25	0,45
Unerwünschte Ereignisse (*Time-to-event*-Analyse)	0,96	0,53	0,34	0,40	0,39	0,48

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms*						
Bluthochdruck (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,57 OR: 0,59 ARR: 0,81	RR: 0,35 OR: 0,35 ARR: 0,39	RR: 0,75 OR: 0,76 ARR: 0,91	RR: 0,35 OR: 0,35 ARR: 0,59	RR: 0,44 OR: 0,45 ARR: 0,92	RR: 0,46 OR: 0,46 ARR: 0,42
1-180 Tage	RR: 0,94 OR: 0,97 ARR: 0,58	RR: **0,18**[a] OR: **0,18**[a] ARR: 0,34	RR: 0,60 OR: 0,61 ARR: 0,73	RR: 0,35 OR: 0,36 ARR: 0,57	RR: 0,97 OR: 0,97 ARR: 0,95	RR: 0,93 OR: 0,92 ARR: 0,64
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,97 OR: 0,93 ARR: 0,47	RR: 0,70 OR: 0,72 ARR: 0,95	RR: 0,31 OR: 0,33 ARR: 0,56	RR: 0,37 OR: 0,40 ARR: 0,89	RR: 0,84 OR: 0,87 ARR: 0,85	RR: 0,57 OR: 0,59 ARR: 0,97
Anteil CTCAE ≥ 3 Bluthochdruck (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,66 OR: 0,65 ARR: 0,98	RR: 0,59 OR: 0,59 ARR: 0,71	RR: n.b. OR: 0,98 ARR: n.b.	RR: 0,95 OR: 0,96 ARR: 0,57	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,83	RR: 0,35 OR: 0,35 ARR: 0,27
1-180 Tage	RR: 0,40 OR: 0,40 ARR: 0,59	RR: 0,62 OR: 0,62 ARR: 0,70	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: 0,98 OR: 0,99 ARR: 0,54	RR: 0,60 OR: 0,61 ARR: 0,96	RR: 0,52 OR: 0,51 ARR: 0,29
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,92 OR: 0,93 ARR: 0,83	RR: 0,99 OR: 0,98 ARR: 0,93	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: 0,97 OR: 0,94 ARR: 0,46	RR: 0,49 OR: 0,50 ARR: 0,89	RR: 0,94 OR: 0,95 ARR: 0,62

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Bluthochdruck (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,93	0,71	0,24	0,30	0,97	0,52
Anteil CTCAE ≥ 3 Bluthochdruck (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,96	0,98	n.b.	0,91	0,60	0,88
Bluthochdruck (*Time-to-event*-Analyse)	0,92	0,67	0,24	0,32	0,92	0,54
Anteil CTCAE ≥ 3 Bluthochdruck (*Time-to-event*-Analyse)	0,95	0,96	0,99	1,00	0,52	0,92
Nicht-pathologische Frakturen (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,79 OR: 0,79 ARR: 0,88	RR: 0,88 OR: 0,88 ARR: 0,98	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: 0,34 OR: 0,34 ARR: 0,37	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: 0,48 OR: 0,48 ARR: 0,48
1-180 Tage	RR: 0,35 OR: 0,35 ARR: 0,37	RR: 0,88 OR: 0,88 ARR: 0,89	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: 0,51 OR: 0,51 ARR: 0,47	RR: **0,16**[a] OR: **0,16**[a] ARR: **0,13**[a]	RR: 0,82 OR: 0,82 ARR: 0,82
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: **0,19**[a] OR: 0,22 ARR: 0,91	RR: 0,98 OR: 0,95 ARR: 0,41	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: 0,84	RR: 0,98 OR: 0,99 ARR: 0,47	RR: 0,29 OR: 0,30 ARR: 0,60	RR: 0,62 OR: 0,65 ARR: 0,86

Subgruppen **Endpunkte**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Anteil CTCAE ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 1,00 OR: 0,95 ARR: 0,99	RR: 1,00 OR: 0,95 ARR: 0,97	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,91	RR: 0,46 OR: 0,46 ARR: 0,27	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: n.b.	RR: 0,37 OR: 0,37 ARR: 0,59
1-180 Tage	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,99	RR: 0,63 OR: 0,63 ARR: 0,78	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,97	RR: **0,17**[a] OR: **0,17**[a] ARR: **0,10**[a]	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: n.b.	RR: 0,48 OR: 0,48 ARR: 0,59
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,30 OR: 0,30 ARR: 0,57	RR: 0,90 OR: 0,90 ARR: 0,92	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,98	RR: **0,17**[b] OR: **0,17**[a] ARR: **0,15**[b]	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,96	RR: 0,62 OR: 0,62 ARR: 0,48
Nicht-pathologische Frakturen (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,22	0,98	n.b.	0,86	0,39	0,73
Anteil CTCAE ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,35	0,91	1,00	0,27	1,00	0,64
Nicht-pathologische Frakturen (*Time-to-event*-Analyse)	**0,16**[a]	0,97	0,99	0,86	0,36	0,69
Anteil CTCAE ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen (*Time-to-event*-Analyse)	0,27	0,92	1,00	0,23	1,00	0,61

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Stürze (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,48 OR: 0,48 ARR: 0,61	RR: 0,67 OR: 0,67 ARR: 0,64	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: 0,65	RR: 0,57 OR: 0,57 ARR: 0,62	RR: 0,31 OR: 0,31 ARR: 0,28	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,70
1-180 Tage	RR: 0,46 OR: 0,46 ARR: 0,43	RR: 0,62 OR: 0,62 ARR: 0,66	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: 0,67 OR: 0,67 ARR: 0,62	RR: 0,53 OR: 0,53 ARR: 0,50	RR: 0,47 OR: 0,47 ARR: 0,43
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,39 OR: 0,29 ARR: **0,01**[b]	RR: 0,55 OR: 0,60 ARR: 0,75	RR: n.b. OR: 0,98 ARR: n.b.	RR: 0,97 OR: 0,93 ARR: 0,48	RR: 0,85 OR: 0,86 ARR: 0,94	RR: 0,50 OR: 0,48 ARR: 0,29
Anteil CTCAE ≥ 3 Stürze (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,99	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 1,00	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: 0,96 OR: 1,00 ARR: 0,96	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,91	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,85
1-180 Tage	RR: 0,70 OR: 0,70 ARR: 0,66	RR: 0,82 OR: 0,82 ARR: 0,73	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,99	RR: n.b. OR: 0,95 ARR: 0,81	RR: 0,87 OR: 0,87 ARR: 0,98	RR: n.b. OR: 1,00 ARR: 0,99
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,80 OR: 0,79 ARR: 0,47	RR: 0,51 OR: 0,50 ARR: 0,40	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,96	RR: 0,21 OR: 0,21 ARR: 0,34	RR: 0,66 OR: 0,66 ARR: 0,65	RR: 0,28 OR: 0,28 ARR: 0,27

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Stürze (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,48	0,60	n.b.	0,88	0,95	0,61
Anteil CTCAE ≥ 3 Stürze (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,84	0,56	1,00	0,26	0,63	0,37
Stürze (*Time-to-event*-Analyse)	0,38	0,58	0,98	0,88	0,98	0,52
Anteil CTCAE ≥ 3 Stürze (*Time-to-event*-Analyse)	0,79	0,52	1,00	0,23	0,56	0,32
Restless Legs Syndrom (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: n.b. OR: 1,00 ARR: 0,85	RR: n.b. OR: 1,00 ARR: 0,86	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,87	RR: n.b. OR: 1,00 ARR: n.b.	RR: n.b. OR: 1,00 ARR: 0,98	RR: n.b. OR: 1,00 ARR: n.b.
1-180 Tage	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,84	RR: 0,80 OR: 0,80 ARR: 0,36	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,94	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,84	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: 0,82	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,98
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,84	RR: 0,38 OR: 0,37 ARR: **0,19**[a]	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,95	RR: n.b. OR: 0,95 ARR: 0,79	RR: n.b. OR: 0,98 ARR: 0,81	RR: n.b. OR: 0,95 ARR: 0,93

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Anteil CTCAE ≥ 3 *Restless Legs* Syndrom (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,83	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,90	RR: n.b. OR: 0,98 ARR: 0,88
1-180 Tage	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,83	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,90	RR: n.b. OR: 0,98 ARR: 0,88
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,83	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,90	RR: n.b. OR: 0,98 ARR: 0,88
Restless Legs Syndrom (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	n.b.	0,47	1,00	n.b.	n.b.	n.b.
Anteil CTCAE ≥ 3 *Restless Legs* Syndrom (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	n.b.	n.b.	1,00	1,00	1,00	n.b.
Restless Legs Syndrom (*Time-to-event*-Analyse)	0,99	0,38	1,00	0,99	0,99	0,99
Anteil CTCAE ≥ 3 *Restless Legs* Syndrom (*Time-to-event*-Analyse)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Kognitive Beeinträchtigung (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: **0,11**[a] OR: **0,11**[a] ARR: 0,26	RR: 0,50 OR: 0,49 ARR: **0,11**[a]	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,69	RR: 0,97 OR: 0,98 ARR: 0,37	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: 0,71 OR: 0,72 ARR: 0,68
1-180 Tage	RR: **0,15** [a] OR: **0,15** [a] ARR: 0,41	RR: 0,80 OR: 0,78 ARR: **0,15**[a]	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,67	RR: 0,59 OR: 0,60 ARR: 0,66	RR: 0,69 OR: 0,68 ARR: 0,27	RR: 0,42 OR: 0,44 ARR: 0,81
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: **0,08**[a] OR: **0,08**[a] ARR: 0,32	RR: 0,84 OR: 0,89 ARR: **0,09**[a]	RR: 0,30 OR: 0,30 ARR: 0,40	RR: 0,86 OR: 0,88 ARR: 0,52	RR: 0,65 OR: 0,64 ARR: **0,08**[a]	RR: 0,30 OR: 0,32 ARR: 0,95
Anteil CTCAE ≥ 3 Kognitive Beeinträchtigung (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 1,00 OR: 0,97 ARR: 0,78	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,90	RR: 1,00 OR: 0,97 ARR: 0,88
1-180 Tage	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,99	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,95	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,97	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,88	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,85
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,99	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,95	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,97	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,88	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,85

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Kognitive Beeinträchtigung (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	**0,13**[a]	0,88	0,37	0,80	0,64	0,45
Anteil CTCAE ≥ 3 Kognitive Beeinträchtigung (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Kognitive Beeinträchtigung (*Time-to-event*-Analyse)	**0,08**[a]	0,87	0,26	0,83	0,63	0,35
Anteil CTCAE ≥ 3 Kognitive Beeinträchtigung (*Time-to-event*-Analyse)	1,00	1,00	n.b.	1,00	1,00	1,00
Hitzewallungen (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,80 OR: 0,77 ARR: 0,85	RR: 0,61 OR: 0,56 ARR: 0,30	RR: 0,82 OR: 0,81 ARR: 0,72	RR: 0,69 OR: 0,62 ARR: 0,25	RR: 0,34 OR: 0,34 ARR: 0,42	RR: **0,15**[a] OR: **0,14**[a] ARR: **0,12**[a]
1-180 Tage	RR: 0,92 OR: 0,86 ARR: 0,50	RR: 0,48 OR: 0,45 ARR: 0,31	RR: 0,86 OR: 0,86 ARR: 0,86	RR: 0,89 OR: 0,81 ARR: 0,39	RR: 0,23 OR: 0,23 ARR: 0,33	RR: **0,14**[a] OR: **0,13**[a] ARR: **0,11**[a]
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,92 OR: 0,99 ARR: 0,56	RR: 0,45 OR: 0,42 ARR: 0,34	RR: 0,98 OR: 0,97 ARR: 0,87	RR: 0,62 OR: 0,53 ARR: **0,18**[a]	RR: 0,28 OR: 0,29 ARR: 0,53	RR: 0,23 OR: 0,21 ARR: **0,18**[a]

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Anteil CTCAE ≥ 3 Hitzewallungen (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.
1-180 Tage	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,83	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: 0,98	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,90	RR: n.b. OR: 0,98 ARR: 0,88
Hitzewallungen (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,99	0,52	0,81	0,86	0,49	0,25
Anteil CTCAE ≥ 3 Hitzewallungen (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	n.b.	n.b.	1,00	n.b.	1,00	n.b.
Hitzewallungen (*Time-to-event*-Analyse)	0,97	0,43	0,93	0,60	0,27	**0,19**[a]
Anteil CTCAE ≥ 3 Hitzewallungen (*Time-to-event*-Analyse)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Fatigue (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: **0,10**[a] OR: **0,08**[a] ARR: **0,07**[a]	RR: 0,35 OR: 0,39 ARR: 0,44	RR: 0,91 OR: 0,97 ARR: 0,84	RR: 0,87 OR: 0,93 ARR: 0,98	RR: 0,73 OR: 0,72 ARR: 0,71	RR: 0,65 OR: 0,71 ARR: 0,79
1-180 Tage	RR: **0,16**[a] OR: **0,12**[a] ARR: **0,10**[a]	RR: 0,24 OR: 0,27 ARR: 0,31	RR: 0,58 OR: 0,64 ARR: 0,78	RR: 0,70 OR: 0,65 ARR: 0,60	RR: 0,90 OR: 0,88 ARR: 0,87	RR: 0,50 OR: 0,56 ARR: 0,60
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,48 OR: 0,33 ARR: 0,29	RR: 0,28 OR: 0,46 ARR: 0,55	RR: 0,67 OR: 0,86 ARR: 0,82	RR: 0,92 OR: 0,98 ARR: 0,99	RR: 0,69 OR: 0,62 ARR: 0,59	RR: 0,55 OR: 0,72 ARR: 0,77
Anteil CTCAE ≥ 3 Fatigue (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,32 OR: 0,32 ARR: 0,72	RR: 0,87 OR: 0,87 ARR: 0,94	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,97	RR: 0,46 OR: 0,45 ARR: 0,29	RR: 0,58 OR: 0,58 ARR: 0,53	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,83
1-180 Tage	RR: 0,52 OR: 0,52 ARR: 0,79	RR: 0,90 OR: 0,89 ARR: 0,67	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,98	RR: 0,76 OR: 0,75 ARR: 0,61	RR: 0,23 OR: 0,23 ARR: 0,40	RR: n.b. OR: 0,95 ARR: 0,69
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,57 OR: 0,57 ARR: 0,60	RR: 0,21 OR: 0,21 ARR: 0,21	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,96	RR: 0,54 OR: 0,54 ARR: 0,54	RR: **0,15**[a] OR: **0,15**[a] ARR: **0,15**[a]	RR: 0,33 OR: 0,33 ARR: 0,31

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Fatigue (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,70	0,42	0,99	0,57	0,38	0,89
Anteil CTCAE ≥ 3 Fatigue (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,71	0,36	1,00	0,73	0,36	0,49
Fatigue (*Time-to-event*-Analyse)	0,35	0,39	0,92	0,82	0,66	0,66
Anteil CTCAE ≥ 3 Fatigue (*Time-to-event*-Analyse)	0,64	**0,18**[a]	1,00	0,64	**0,20**[a]	0,34
Kopfschmerzen (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,76 OR: 0,76 ARR: 0,76	RR: 0,22 OR: 0,22 ARR: 0,23	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: 0,45 OR: 0,45 ARR: 0,44	RR: 0,31 OR: 0,31 ARR: 0,31	RR: 0,52 OR: 0,52 ARR: 0,52
1-180 Tage	RR: 0,89 OR: 0,89 ARR: 0,82	RR: 0,61 OR: 0,61 ARR: 0,69	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,49	RR: 0,97 OR: 0,96 ARR: 0,91	RR: 0,21 OR: 0,21 ARR: **0,19**[a]	RR: 0,54 OR: 0,55 ARR: 0,60
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,66 OR: 0,69 ARR: 0,41	RR: 0,53 OR: 0,55 ARR: 0,88	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: 0,49	RR: 0,73 OR: 0,71 ARR: 0,59	RR: 0,28 OR: 0,27 **ARR: 0,20**[a]	RR: 0,92 OR: 0,96 ARR: 0,71

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Anteil CTCAE ≥ 3 Kopfschmerzen (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,97	RR: n.b. OR: 0,93 ARR: 0,91	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: n.b. OR: 0,95 ARR: 0,97	RR: n.b. OR: 0,94 ARR: 0,61	RR: n.b. OR: 1,00 ARR: n.b.
1-180 Tage	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,91	RR: n.b. OR: 0,94 ARR: 0,92	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: n.b. OR: 0,94 ARR: 0,93	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: n.b. OR: 1,00 ARR: 1,00
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 1,00 OR: 0,95 ARR: 0,87	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,88	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,97	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: n.b.	RR: n.b. OR: 0,95 ARR: 0,76
Kopfschmerzen (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,70	0,60	n.b.	0,93	0,51	0,97
Anteil CTCAE ≥ 3 Kopfschmerzen (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	1,00	n.b.	1,00	n.b.	n.b.	n.b.
Kopfschmerzen (*Time-to-event*-Analyse)	0,68	0,51	0,98	0,82	0,27	0,91
Anteil CTCAE ≥ 3 Kopfschmerzen (*Time-to-event*-Analyse)	0,99	0,99	1,00	0,99	0,99	0,99

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Angst (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: **0,09**[a] OR: **0,09**[a] ARR: **0,07**[a]	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,87	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: 0,63 OR: 0,63 ARR: 0,42	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: n.b.	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,81
1-180 Tage	RR: 0,38 OR: 0,38 ARR: 0,35	RR: 0,72 OR: 0,72 ARR: 0,95	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,99	RR: 0,45 OR: 0,45 ARR: 0,42	RR: 0,45 OR: 0,45 ARR: 0,47	RR: 0,48 OR: 0,48 ARR: 0,51
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,73 OR: 0,73 ARR: 0,84	RR: 0,83 OR: 0,84 ARR: 0,64	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: n.b.	RR: 0,53 OR: 0,53 ARR: 0,61	RR0,90 OR: 0,90 ARR: 1,00	RR: 0,98 OR: 0,98 ARR: 0,98
Anteil CTCAE ≥ 3 Angst (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 1,00 OR: 0,97 ARR: 0,78	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,97	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,90	RR: 1,00 OR: 0,97 ARR: 0,88
1-180 Tage	RR: 1,00 OR: 0,97 ARR: 0,78	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,98	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,97	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,90	RR: 1,00 OR: 0,97 ARR: 0,88
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,73	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 1,00	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,92	RR: 1,00 OR: 0,96 ARR: 0,97	RR: 1,00 OR: 0,98 ARR: 0,88	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,93

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Angst (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,81	0,86	n.b.	0,55	0,99	0,93
Anteil CTCAE ≥ 3 Angst (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Angst (*Time-to-event*-Analyse)	0,71	0,85	0,99	0,47	0,97	0,92
Anteil CTCAE ≥ 3 Angst (*Time-to-event*-Analyse)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Gynäkomastie (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,48 OR: 0,48 ARR: 0,54	RR: 0,70 OR: 0,70 ARR: 0,72	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,98	RR: 0,30 OR: 0,30 ARR: 0,21	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: 0,77	RR: n.b. OR: 0,96 ARR: 0,97
1-180 Tage	RR: 0,77 OR: 0,77 ARR: 0,75	RR: 0,81 OR: 0,81 ARR: 0,80	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,95	RR: **0,07**[a] OR: **0,07**[a] ARR: **0,05**[a]	RR: n.b. OR: 0,97 ARR: 0,65	RR: 0,66 OR: 0,66 ARR: 0,33
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,52 OR: 0,52 ARR: 0,35	RR: 0,89 OR: 0,90 ARR: 0,85	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,93	RR: **0,20**[a] OR: **0,20**[a] ARR: **0,15**[a]	RR: 0,34 OR: 0,33 ARR: **0,19**[a]	RR: 0,30 OR: 0,30 ARR: 0,29

Subgruppen	Alter (< 75 vs. ≥ 75)	Europa vs. Nicht-Europa	Deutschland vs. Europa	*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose	Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)
Anteil CTCAE ≥ 3 Gynäkomastie (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.
1-180 Tage	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.	RR: n.b. OR: n.b. ARR: n.b.
Gynäkomastie (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,49	0,89	1,00	0,25	0,40	0,33
Anteil CTCAE ≥ 3 Gynäkomastie (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Gynäkomastie (*Time-to-event*-Analyse)	0,50	0,90	1,00	0,22	0,35	0,31
Anteil CTCAE ≥ 3 Gnäkomastie (*Time-to-event*-Analyse)	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

Endpunkte / **Subgruppen**	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,67 OR: 0,61 ARR: 0,43	RR: 0,89 OR: 0,88 ARR: 0,82	RR: 0,29 OR: 0,29 ARR: 0,33	RR: 0,47 OR: 0,47 ARR: 0,46	RR: 0,29 OR: 0,32 ARR: 0,44	RR: 0,22 OR: **0,19**[a] ARR: **0,09**[a]
1-180 Tage	RR: 0,74 OR: 0,67 ARR: 0,54	RR: 0,84 OR: 0,87 ARR: 0,93	RR: **0,08**[a] OR: **0,08**[a] ARR: **0,08**[a]	RR: 0,72 OR: 0,73 ARR: 0,75	RR: **0,15**[a] OR: **0,19**[a] ARR: 0,26	RR: 0,30 OR: 0,24 ARR: 0,13
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,84 OR: 0,71 ARR: 0,66	RR: 0,81 OR: 0,74 ARR: 0,70	RR: 0,65 OR: 0,59 ARR: 0,56	RR: 0,95 OR: 0,98 ARR: 0,94	RR: 0,36 OR: 0,34 ARR: 0,33	RR: **0,16**[a] OR: **0,19**[a] ARR: 0,22
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	1,00	0,88	0,48	0,64	0,93	0,22
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 (*Time-to-event*-Analyse)	0,91	0,85	0,34	0,64	0,51	**0,10**[a]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,59 OR: 0,64 ARR: 0,88	RR: 0,29 OR: 0,27 ARR: **0,19**[a]	RR: 0,73 OR: 0,73 ARR: 0,75	RR: 0,30 OR: 0,33 ARR: 0,63	RR: 0,84 OR: 0,72 ARR: 0,25	RR: **0,004**[b] OR: **0,004**[b] ARR: **0,0008**[b]
1-180 Tage	RR: 0,96 OR: 0,88 ARR: 0,59	RR: **0,12**[a] OR: **0,10**[a] ARR: **0,04**[b]	RR: 0,57 OR: 0,57 ARR: 0,63	RR: 0,98 OR: 0,96 ARR: 0,74	RR: 0,33 OR: 0,42 ARR: 0,72	RR: **0,006**[b] OR: **0,005**[b] ARR: **0,002**[b]

Subgruppen	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,93 OR: 0,94 ARR: 0,78	RR: 0,50 OR: 0,57 ARR: 0,69	RR: 0,66 OR: 0,68 ARR: 0,71	RR: 0,97 OR: 1,00 ARR: 0,96	RR: 0,81 OR: 0,86 ARR: 0,91	RR: **0,03**[b] OR: **0,03**[b] ARR: **0,04**[b]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,87	0,64	0,98	0,75	0,55	**0,08**[a]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (*Time-to-event*-Analyse)	0,89	0,41	0,92	0,72	0,60	**0,01**[b]
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: 0,83 OR: 0,83 ARR: 0,90	RR: 0,35 OR: 0,37 ARR: 0,79	RR: 1,00 RR: (0,41)[c] OR: 0,97 OR: (0,39)[c] ARR: n.b. ARR: (**0,18**[a])[c]	RR: **0,12**[a] OR: **0,11**[a] ARR: **0,05**[b]	RR: 0,82 OR: 0,73 ARR: **0,14**[a]	RR: 0,50 OR: 0,44 ARR: **0,01**[b]
1-180 Tage	RR: 0,74 OR: 0,74 ARR: 0,78	RR: 0,77 OR: 0,80 ARR: 1,00	RR: **0,17**[a] OR: **0,14**[a] ARR: **0,08**[a]	RR: **0,05**[b] OR: **0,05**[b] ARR: **0,13**[a]	RR: 0,83 OR: 0,98 ARR: 0,37	RR: 0,26 OR: **0,19**[a] ARR: **0,0007**[b]
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: 0,64 OR: 0,63 ARR: 0,60	RR: 0,83 OR: 0,90 ARR: 0,91	RR: 0,52 OR: 0,52 ARR: 0,55	RR: 0,21 OR: **0,20**[a] ARR: **0,19**[a]	RR: 0,39 OR: 0,35 ARR: 0,26	RR: 0,97 OR: 0,82 ARR: **0,14**[a]
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	0,72	0,90	0,51	0,31	0,41	0,91

Subgruppen	**Alter (< 75 vs. ≥ 75)**	**Europa vs. Nicht-Europa**	**Deutschland vs. Europa**	***Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose**	**Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)**	**Knochenmetastasen (ja vs. nein)**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (*Time-to-event*-Analyse)	0,66	0,91	0,34	**0,15**[a]	0,25	0,81
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse (Dichotome Analyse)						
1-90 Tage	RR: **0,05**[b] OR: **0,05**[b] ARR: **0,05**[b]	RR: 0,58 OR: 0,58 ARR: 0,58	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,99	RR: 0,83 OR: 0,83 ARR: 0,84	RR: **0,11**[a] OR: **0,11**[a] ARR: **0,16**[a]	RR: 0,87 OR: 0,87 ARR: 0,87
1-180 Tage	RR: **0,07**[a] OR: **0,07**[a] ARR: **0,04**[b]	RR: 0,29 OR: 0,29 ARR: 0,25	RR: 1,00 OR: 1,00 ARR: 0,94	RR: 0,50 OR: 0,50 ARR: 0,53	RR: **0,07**[a] OR: **0,07**[a] ARR: **0,17**[a]	RR: 0,57 OR: 0,57 ARR: 0,71
zum Zeitpunkt der finalen Analyse	RR: **0,02**[b] OR: **0,02**[b] ARR: **0,04**[b]	RR: 0,51 OR: 0,51 ARR: 0,44	RR: n.b. RR: (0,57)[c] OR: 0,97 OR: (0,57)[c] ARR: n.b. ARR: (0,69)[c]	RR: 0,52 OR: 0,52 ARR: 0,53	RR: **0,17**[a] OR: **0,16**[a] ARR: **0,14**[a]	RR: 0,45 OR: 0,45 ARR: 0,39
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	**0,20**[a]	0,72	n.b.	0,66	0,50	0,71
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse (*Time-to-event*-Analyse)	**0,02**[b]	0,54	0,99	0,44	0,26	0,50

Subgruppen	Alter (< 75 vs. ≥ 75)	Europa vs. Nicht-Europa	Deutschland vs. Europa	*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) bei Diagnose	Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)	Knochenmetastasen (ja vs. nein)
a: Hinweis auf Interaktion b: Beleg für Interaktion c: Berechnet mittels *Review Manager*, Version 5.3 [Deeks 2010] n. b.: nicht berechenbar						

4.3.1.3.2.2 Endpunkt "Gesamtüberleben" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ 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**
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	555	141 (25,4)	31.5 [30,1; n.e.]	553	170 (30,7)	n.e. [30,0; n.e.]	0,77 [0,62; 0,96] p = 0,02
≥ 75 Jahre	317	100 (31,5)	32,4 [27,7; n.e.]	292	129 (44,2)	25,1 [22,6; 28,0]	0,61 [0,47; 0,79] p = 0,0002
Interaktionstest							p = 0,17[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	6/12	14/26	17/43	23/66	27/93	11/104	19/123	10/133	6/139	2/141	0/141
Patients at Risk	555	549	543	528	510	479	369	254	153	83	22	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	26/29	18/47	25/72	28/100	25/125	24/149	9/158	7/165	4/169	1/170	0/170
Patients at Risk	553	550	519	500	475	437	328	226	154	79	20	2	0

Abbildung 39: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	7/9	11/20	9/29	16/45	18/63	14/77	16/93	3/96	3/99	1/100	0/100
Patients at Risk	317	314	307	296	287	266	197	141	91	45	11	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	5/5	22/27	18/45	18/63	17/80	14/94	16/110	9/119	7/126	2/128	1/129	0/129
Patients at Risk	292	285	262	244	226	207	156	102	59	23	7	0	0

Abbildung 40: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

4.3.1.3.2.3 Endpunkt "Radiographisch progressionsfreies Überleben" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse)

Endpunkt Studie Sub-gruppe	**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**
Radiographisch progressionsfreies Überleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7	401	52 (13,0)	14,1 [13,8; n.e.]	370	145 (39,2)	5,3 [3,7; 5,5]	0,16 [0,11; 0,22] p < 0,0001
Gleason-Score ≥ 8	399	64 (16,0)	n.e. [11,0; n.e.]	394	162 (41,1)	3,7 [3,6; 5,4]	0,23 [0,17; 0,31] p < 0,0001
Interaktionstest							p = 0,19[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	15/15	19/34	9/43	6/49	3/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52
Patients at Risk	401	262	133	72	21	2	1	0	0	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	82/82	51/133	10/143	2/145	0/145	0/145	0/145	0/145	0/145	0/145	0/145	0/145
Patients at Risk	370	146	35	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 41: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	23/23	25/48	9/57	7/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
Patients at Risk	399	230	107	49	10	2	0	0	0	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	102/102	50/152	8/160	2/162	0/162	0/162	0/162	0/162	0/162	0/162	0/162	0/162
Patients at Risk	394	144	38	13	3	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 42: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse)

Endpunkt Studie Sub-gruppe	**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**
Radiographisch progressionsfreies Überleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	703	103 (14,7)	n.e. [13,8; n.e.]	653	248 (38,0)	5,3 [3,7; 5,5]	0,21 [0,16; 0,26] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	129	15 (11,6)	14,1 [14,1; n.e.]	148	73 (49,3)	3,7 [3,6; 3,7]	0,10 [0,06; 0,19] p < 0,0001
Interaktionstest							p = 0,06[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	35/35	40/75	15/90	11/101	2/103	0/103	0/103	0/103	0/103	0/103	0/103	0/103
Patients at Risk	703	437	215	105	28	5	1	0	0	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	149/149	76/225	18/243	5/248	0/248	0/248	0/248	0/248	0/248	0/248	0/248	0/248
Patients at Risk	653	241	72	19	5	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 43: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	4/4	5/9	3/12	2/14	1/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
Patients at Risk	129	77	41	23	6	0	0	0	0	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	40/40	31/71	2/73	0/73	0/73	0/73	0/73	0/73	0/73	0/73	0/73	0/73
Patients at Risk	148	64	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 44: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

4.3.1.3.2.4 Endpunkt "Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“ 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**
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Deutschland	41	1 (2,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	42	5 (11,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,17 [0,02; 1,49] p = 0,11
Europa	424	90 (21,2)	n.e. [29,5; n.e.]	404	95 (23,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,75 [0,56; 1,00] p = 0,05
Interaktionstest							p = 0,17[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Patients at Risk	41	41	40	36	33	29	13	5	0	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	2/3	1/4	0/4	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Patients at Risk	42	38	31	28	26	24	17	4	0	0	0	0	0

Abbildung 45: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	11/17	20/37	12/49	15/64	9/73	10/83	4/87	1/88	2/90	0/90	0/90
Patients at Risk	424	407	384	350	319	289	226	134	82	37	5	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	13/13	28/41	14/55	12/67	9/76	4/80	10/90	3/93	2/95	0/95	0/95	0/95
Patients at Risk	404	364	308	282	246	222	158	92	52	20	5	0	0

Abbildung 46: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“ 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**
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	741	172 (23,2)	n.e. [30,5; n.e.]	690	184 (26,7)	n.e. [28,1; n.e.]	0,69 [0,56; 0,85] p = 0,0006
Knochen-metastasen Nein	131	9 (6,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	155	24 (15,5)	31,3 [31,3; n.e.]	0,39 [0,18; 0,85] p = 0,02
Interaktionstest							p = 0,16[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
KI: Konfidenzintervall
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	11/11	19/30	33/63	22/85	26/111	28/139	18/157	8/165	2/167	3/170	2/172	0/172
Patients at Risk	741	713	669	608	555	490	351	226	139	67	18	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	38/38	52/90	28/118	16/134	16/150	9/159	14/173	7/180	2/182	2/184	0/184	0/184
Patients at Risk	690	595	502	452	393	347	232	144	84	43	14	0	0

Abbildung 47: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	1/1	2/3	3/6	1/7	0/7	1/8	0/8	0/8	1/9	0/9	0/9
Patients at Risk	131	130	128	124	119	115	96	60	44	23	6	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	3/3	5/8	2/10	3/13	2/15	5/20	2/22	1/23	0/23	1/24	0/24
Patients at Risk	155	155	142	133	127	116	87	54	34	16	4	0	0

Abbildung 48: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Bestrahlung des Knochens“

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“ 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**
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Europa[b]	465	7 (1,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	446	10 (2,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,57 [0,22; 1,49] p = 0,25
Nicht Europa	407	4 (1,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	399	1 (0,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	3,28 [0,37; 29,44] p = 0,29
Interaktionstest							p = 0,16[c]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	2/2	2/4	1/5	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/7	0/7	0/7
Patients at Risk	465	448	424	386	352	318	239	139	82	37	5	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	2/5	0/5	3/8	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Patients at Risk	446	402	339	310	272	246	175	96	52	20	5	0	0

Abbildung 49: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	0/1	1/2	0/2	1/3	0/3	0/3	0/3	1/4	0/4	0/4	0/4
Patients at Risk	407	395	373	346	322	287	208	147	101	53	19	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Patients at Risk	399	348	305	275	248	217	144	102	66	39	13	0	0

Abbildung 50: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“ 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**
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7	414	3 (0,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	385	7 (1,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,32 [0,08; 1,23] p = 0,10
Gleason-Score ≥ 8	424	8 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	423	3 (0,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,33 [0,62; 8,78] p = 0,21
Interaktionstest							p = 0,04[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	1/3	0/3	0/3
Patients at Risk	414	399	382	355	331	307	226	150	100	50	13	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	1/3	0/3	3/6	1/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
Patients at Risk	385	340	296	272	240	217	159	94	53	27	5	0	0

Abbildung 51: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	2/3	2/5	1/6	1/7	0/7	0/7	0/7	1/8	0/8	0/8	0/8
Patients at Risk	424	410	382	344	314	271	202	124	72	35	9	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	1/2	0/2	0/2	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Patients at Risk	423	375	318	288	258	225	147	95	59	30	12	0	0

Abbildung 52: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Knochenoperation“

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Pathologische Knochenfraktur“ 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**
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Pathologische Knochenfraktur zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7	414	19 (4,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	385	9 (2,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,60 [0,73; 3,55] p = 0,24
Gleason-Score ≥ 8	424	18 (4,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	423	21 (5,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,72 [0,39; 1,36] p = 0,31
Interaktionstest							p = 0,12[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	4/6	4/10	0/10	4/14	3/17	1/18	1/19	0/19	0/19	0/19	0/19
Patients at Risk	414	399	382	355	331	307	226	150	100	50	13	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	0/2	1/3	3/6	0/6	0/6	3/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
Patients at Risk	385	340	296	272	240	217	159	94	53	27	5	0	0

Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Pathologische Knochenfraktur“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	1/4	5/9	1/10	3/13	2/15	2/17	1/18	0/18	0/18	0/18	0/18
Patients at Risk	424	410	382	344	314	271	202	124	72	35	9	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	4/4	4/8	2/10	3/13	2/15	3/18	2/20	1/21	0/21	0/21	0/21	0/21
Patients at Risk	423	375	318	288	258	225	147	95	59	30	12	0	0

Abbildung 54: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Pathologische Knochenfraktur“

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Rückenmarkkompression“ 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**
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Rückenmarkkompression zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7	414	12 (2,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	385	20 (5,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,46 [0,22; 0,94] p = 0,03
Gleason-Score ≥ 8	424	25 (5,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	423	19 (4,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,11 [0,61; 2,02] p = 0,73
Interaktionstest							p = 0,06[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	2/3	2/5	1/6	2/8	2/10	1/11	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12
Patients at Risk	414	399	382	355	331	307	226	150	100	50	13	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	8/8	1/9	1/10	4/14	4/18	0/18	0/18	2/20	0/20	0/20	0/20	0/20
Patients at Risk	385	340	296	272	240	217	159	94	53	27	5	0	0

Abbildung 55: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Rückenmarkkompression“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	2/5	4/9	2/11	5/16	4/20	3/23	1/24	0/24	1/25	0/25	0/25
Patients at Risk	424	410	382	344	314	271	202	124	72	35	9	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	7/7	4/11	0/11	4/15	0/15	1/16	2/18	1/19	0/19	0/19	0/19	0/19
Patients at Risk	423	375	318	288	258	225	147	95	59	30	12	0	0

Abbildung 56: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Rückenmarkkompression“

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ 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**
Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	741	14 (1,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	690	28 (4,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,39 [0,20; 0,73] p = 0,004
Knochen-metastasen Nein	131	2 (1,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	155	1 (0,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,82 [0,16; 20,32] p = 0,63
Interaktionstest							p = 0,18[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	2/3	3/6	1/7	4/11	0/11	1/12	0/12	2/14	0/14	0/14	0/14
Patients at Risk	741	713	669	608	555	490	351	226	139	67	18	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	12/12	8/20	2/22	1/23	1/24	1/25	3/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28
Patients at Risk	690	595	502	452	393	347	232	144	84	43	14	0	0

Abbildung 57: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	0/1	1/2	0/2	0/2	0/2
Patients at Risk	131	130	128	124	119	115	96	60	44	23	6	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Patients at Risk	155	155	142	133	127	116	87	54	34	16	4	0	0

Abbildung 58: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“

4.3.1.3.2.5 Endpunkt "Schmerz" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Schmerz“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9) in Woche 13										
PREVAIL										
Gleason-Score ≤ 7	347	0,70 (1,12)	1,11 (1,83)	0,44 (1,76)	271	0,72 (1,21)	1,36 (1,96)	0,69 (1,85)	-0,14 [-0,30; 0,02]	p = 0,09
Gleason-Score ≥ 8	358	0,73 (1,32)	0,92 (1,61)	0,23 (1,56)	290	0,56 (1,07)	1,34 (1,89)	0,88 (1,81)	-0,42 [-0,58; -0,27]	p < 0,0001
Interaktionstest										p = 0,02
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*) (BPI-SF Frage 9) in Woche 25										
PREVAIL										
Gleason-Score ≤ 7	331	0,70 (1,12)	1,05 (1,76)	0,37 (1,76)	154	0,72 (1,21)	1,19 (1,78)	0,54 (1,65)	-0,10 [-0,29; 0,10]	p = 0,32
Gleason-Score ≥ 8	315	0,73 (1,32)	0,92 (1,61)	0,23 (1,56)	170	0,56 (1,07)	1,17 (1,88)	0,78 (1,71)	-0,34 [-0,53; -0,15]	p = 0,0004
Interaktionstest										p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
SD: *Standard Deviation;* SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

4.3.1.3.2.6 Endpunkt "Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event-Analyse*)

Endpunkt Studie Sub-gruppe	**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**
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt) zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	555	156 (28,1)	n.e. [29,4; n.e.]	553	168 (30,4)	21,5 [17,4; n.e.]	0,51 [0,40; 0,63] p < 0,0001
≥ 75 Jahre	317	99 (31,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	292	71 (24,3)	n.e. [17,9; n.e.]	0,68 [0,50; 0,94] p = 0,02
Interaktionstest							p = 0,07[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	36/36	37/73	23/96	20/116	16/132	13/145	5/150	4/154	1/155	1/156	0/156	0/156
Patients at Risk	555	504	445	405	350	281	202	115	64	35	9	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	95/95	43/138	12/150	6/156	3/159	4/163	3/166	2/168	0/168	0/168	0/168	0/168
Patients at Risk	553	377	202	137	94	67	39	17	10	2	1	0	0

Abbildung 59: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	22/22	20/42	12/54	14/68	11/79	9/88	8/96	2/98	1/99	0/99	0/99	0/99
Patients at Risk	317	288	250	228	192	159	112	75	52	24	6	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	42/42	17/59	7/66	1/67	3/70	1/71	0/71	0/71	0/71	0/71	0/71	0/71
Patients at Risk	292	207	118	81	42	27	17	12	6	2	0	0	0

Abbildung 60: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“

4.3.1.3.2.7 Endpunkt "Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event-Analyse*)

Endpunkt Studie Sub-gruppe	**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**
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund) zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	555	200 (36,0)	n.e. [24,7; n.e.]	553	206 (37,3)	14,3 [10,9; 21,8]	0,53 [0,44; 0,65] p < 0,0001
≥ 75 Jahre	317	130 (41,0)	22,5 [18,2; n.e.]	292	101 (34,6)	15,9 [10,8; n.e.]	0,64 [0,49; 0,84] p = 0,002
Interaktionstest							p = 0,16[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	51/51	44/95	29/124	26/150	24/174	13/187	7/194	4/198	1/199	1/200	0/200	0/200
Patients at Risk	555	490	427	382	322	249	176	98	55	29	8	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	119/119	51/170	15/185	10/195	5/200	3/203	1/204	2/206	0/206	0/206	0/206	0/206
Patients at Risk	553	363	186	128	84	60	33	16	9	2	1	0	0

Abbildung 61: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	35/35	27/62	14/76	15/91	14/105	11/116	9/125	3/128	2/130	0/130	0/130	0/130
Patients at Risk	317	276	234	211	174	139	96	62	39	18	5	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	61/61	19/80	10/90	4/94	4/98	2/100	1/101	0/101	0/101	0/101	0/101	0/101
Patients at Risk	292	195	110	74	37	23	16	10	6	2	0	0	0

Abbildung 62: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“

4.3.1.3.2.8 Endpunkt "Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (*Time-to-event*-Analyse)

Endpunkt Studie Sub-gruppe	**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**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	741	272 (36,7)	26,3 [25,2; n.e.]	690	418 (60,6)	10,6 [9,3; 12,2]	0,36 [0,31; 0,42] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	36 (27,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	155	97 (62,6)	12,4 [9,5; 14,9]	0,27 [0,19; 0,40] p < 0,0001
Interaktionstest							p = 0,18[b]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der ITT-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	7/7	39/46	29/75	50/125	53/178	42/220	28/248	11/259	10/269	3/272	0/272	0/272
Patients at Risk	741	726	675	631	555	472	316	206	126	62	18	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	76/76	145/221	67/288	49/337	33/370	23/393	17/410	5/415	2/417	1/418	0/418	0/418
Patients at Risk	690	591	413	325	254	201	129	79	50	20	6	0	0

Abbildung 63: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	3/5	2/7	8/15	5/20	7/27	6/33	2/35	1/36	0/36	0/36	0/36
Patients at Risk	131	128	124	120	110	104	73	46	32	17	3	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	12/12	30/42	15/57	17/74	11/85	8/93	2/95	2/97	0/97	0/97	0/97	0/97
Patients at Risk	155	143	105	90	70	56	36	24	14	5	3	0	0

Abbildung 64: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

4.3.1.3.2.9 Endpunkt "Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach FACT-P" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
< 75 Jahre	499	119,41 (17,89)	120,63 (19,04)	0,67 (14,59)	392	120,19 (17,46)	116,80 (20,23)	-4,73 (16,49)	0,35 [0,22; 0,48]	p < 0,0001
≥ 75 Jahre	274	119,93 (17,60)	117,58 (19,67)	-1,54 (14,52)	213	117,92 (18,70)	114,23 (20,85)	-4,01 (15,81)	0,16 [-0,02; 0,34]	p = 0,07
Interaktionstest										p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[c]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[c]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
Europa[b]	400	116,66 (18,03)	117,45 (19,44)	1,00 (14,05)	309	117,23 (18,53)	114,30 (20,66)	-4,51 (16,26)	0,37 [0,22; 0,51]	p < 0,0001
Nicht- Europa	373	122,77 (16,96)	121,85 (18,94)	-1,31 (15,08)	296	121,72 (16,97)	117,59 (20,16)	-4,44 (16,26)	0,20 [0,05; 0,35]	p = 0,01
Interaktionstest										p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: einschließlich Russland und Israel
c: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
Deutschland	37	119,88 (19,06)	125,88 (16,14)	7,39 (14,62)	27	119,30 (20,65)	111,63 (24,77)	-7,70 (17,16)	0,96 [0,45; 1,47]	p = 0,0003
Europa	363	116,35 (17,92)	116,60 (19,55)	0,35 (13,84)	282	117,00 (18,30)	114,54 (20,27)	-4,20 (16,17)	0,31 [0,15; 0,46]	p = 0,0001
Interaktionstest										p = 0,008

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
Gleason-Score ≤ 7	359	119,11 (16,96)	118,65 (18,61)	-0,67 (13,52)	276	119,19 (17,62)	116,65 (20,42)	-3,42 (15,70)	0,19 [0,03; 0,35]	p = 0,02
Gleason-Score ≥ 8	384	119,79 (18,82)	120,02 (19,88)	0,18 (15,71)	299	119,76 (18,32)	115,33 (20,78)	-5,61 (16,92)	0,36 [0,20; 0,51]	p < 0,0001
Interaktionstest										p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
Ja[c]	79	115,14 (19,96)	118,41 (20,47)	2,42 (16,58)	65	116,62 (19,07)	115,36 (22,56)	-5,08 (16,33)	0,46 [0,12; 0,79]	p = 0,007
Nein[d]	694	120,16 (17,42)	119,65 (19,19)	-0,40 (14,33)	540	119,81 (17,73)	115,95 (20,22)	-4,41 (16,25)	0,26 [0,15; 0,38]	p < 0,0001
Interaktionstest										p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
d: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
Knochen-metastasen Ja	654	119,46 (18,11)	119,31 (19,73)	-0,17 (15,10)	482	119,55 (17,79)	115,58 (20,37)	-5,15 (16,61)	0,32 [0,20; 0,43]	p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	119	120,31 (15,89)	120,77 (16,76)	0,17 (11,44)	123	118,78 (18,56)	117,08 (20,88)	-1,85 (14,53)	0,15 [-0,10; 0,41]	p = 0,23
Interaktionstest										p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
< 75 Jahre	508	85,05 (13,62)	85,88 (14,24)	0,60 (11,21)	400	85,46 (13,22)	83,08 (15,01)	-3,19 (12,55)	0,32 [0,19; 0,45]	p < 0,0001
≥ 75 Jahre	280	86,08 (13,23)	84,26 (14,78)	-1,43 (11,42)	215	85,07 (13,68)	82,47 (15,16)	-2,41 (11,90)	0,08 [-0,09; 0,26]	p = 0,35
Interaktionstest										p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
Deutschland	38	85,23 (14,90)	89,58 (12,45)	5,05 (12,46)	27	85,77 (15,20)	81,49 (17,32)	-4,33 (12,17)	0,76 [0,26; 1,26]	p = 0,004
Europa	371	83,17 (13,43)	83,24 (14,73)	0,21 (10,28)	290	83,47 (13,50)	81,88 (14,97)	-2,60 (12,33)	0,25 [0,10; 0,40]	p = 0,001
Interaktionstest										p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl “ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 25										
PREVAIL										
Ja[c]	70	82,31 (15,00)	84,77 (14,75)	1,47 (15,42)	34	83,87 (14,05)	81,63 (14,70)	-4,69 (8,99)	0,45 [0,04; 0,86]	p = 0,03
Nein[d]	655	85,82 (13,23)	85,87 (14,25)	-0,18 (11,83)	322	85,53 (13,27)	83,08 (14,57)	-2,44 (11,97)	0,19 [0,06; 0,32]	p = 0,005
Interaktionstest										p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
d: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperlichens Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 13										
PREVAIL										
Europa	429	24,34 (3,76)	23,58 (4,38)	-0,89 (3,94)	328	24,45 (3,75)	22,91 (4,97)	-1,86 (4,52)	0,23 [0,09; 0,37]	p = 0,002
Nicht-Europa[c]	382	25,39 (2,76)	23,95 (4,40)	-1,55 (3,91)	304	25,13 (3,13)	23,46 (4,50)	-1,80 (3,96)	0,06 [-0,09; 0,21]	p = 0,42
Interaktionstest										p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: einschließlich Russland und Israel
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 13										
PREVAIL										
Deutschland	40	24,42 (3,34)	24,27 (3,44)	-0,06 (2,99)	27	24,27 (3,82)	21,98 (5,91)	-2,83 (4,80)	0,73 [0,23; 1,22]	p = 0,005
Europa	389	24,33 (3,80)	23,51 (4,46)	-0,98 (4,02)	301	24,46 (3,74)	22,99 (4,88)	-1,77 (4,49)	0,19 [0,04; 0,34]	p = 0,01
Interaktionstest										p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 13										
PREVAIL										
< 75 Jahre	516	21,18 (5,83)	21,83 (5,64)	0,67 (5,24)	409	21,60 (5,70)	21,28 (5,50)	-0,31 (4,96)	0,19 [0,06; 0,32]	p = 0,004
≥ 75 Jahre	290	21,28 (6,32)	21,34 (6,29)	0,03 (6,28)	222	21,69 (6,04)	22,10 (5,55)	0,68 (6,08)	-0,11 [-0,28; 0,07]	p = 0,24
Interaktionstest										p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 13										
PREVAIL										
Deutschland	39	22,21 (7,67)	24,04 (4,30)	2,00 (6,33)	27	23,84 (4,05)	23,05 (5,18)	-0,44 (3,12)	0,46 [-0,04; 0,96]	p = 0,07
Europa	385	20,93 (5,68)	21,51 (5,40)	0,59 (4,61)	300	21,30 (5,51)	21,49 (5,28)	0,14 (4,80)	0,10 [-0,05; 0,25]	p = 0,21
Interaktionstest										p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 25										
PREVAIL										
Deutschland	34	22,21 (7,67)	23,67 (4,41)	2,35 (7,15)	9	23,84 (4,05)	22,24 (5,80)	-0,93 (1,95)	0,51 [-0,25; 1,26]	p = 0,18
Europa	343	20,93 (5,68)	21,79 (4,94)	0,79 (4,81)	173	21,30 (5,51)	20,94 (5,59)	0,03 (5,30)	0,15 [-0,03; 0,34]	p = 0,10
Interaktionstest										p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-143: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 13										
PREVAIL										
< 75 Jahre	512	18,13 (3,83)	19,24 (3,76)	1,03 (3,39)	404	18,12 (4,00)	18,26 (4,05)	-0,02 (3,50)	0,30 [0,17; 0,44]	p < 0,0001
≥ 75 Jahre	287	19,21 (3,68)	19,65 (3,88)	0,58 (3,38)	222	18,34 (4,19)	18,67 (4,07)	0,29 (3,30)	0,08 [-0,09; 0,26]	p = 0,34
Interaktionstest										p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 25										
PREVAIL										
Ja[c]	70	18,30 (3,79)	19,94 (3,05)	1,47 (3,52)	34	17,77 (4,36)	17,60 (4,29)	-0,96 (3,87)	0,67 [0,25; 1,08]	p = 0,002
Nein[d]	666	18,55 (3,81)	19,40 (3,79)	0,95 (3,41)	326	18,26 (4,02)	18,49 (4,16)	0,07 (3,75)	0,25 [0,12; 0,38]	p = 0,0002
Interaktionstest										p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
d: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 13										
PREVAIL										
Deutschland	39	20,50 (6,15)	22,05 (4,14)	1,71 (5,74)	27	20,27 (6,75)	19,56 (5,71)	-0,81 (5,75)	0,44 [-0,06; 0,94]	p = 0,08
Europa	382	19,57 (5,71)	19,29 (5,99)	-0,27 (4,49)	298	19,85 (5,46)	19,21 (5,54)	-1,10 (4,76)	0,18 [0,03; 0,33]	p = 0,02
Interaktionstest										p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 13										
PREVAIL										
Ja[c]	83	19,07 (6,13)	20,26 (5,89)	0,91 (4,89)	67	20,23 (5,81)	18,99 (6,22)	-1,52 (6,19)	0,44 [0,12; 0,77]	p = 0,008
Nein[d]	719	20,96 (5,57)	20,55 (5,91)	-0,40 (4,81)	560	20,74 (5,68)	19,72 (5,75)	-1,24 (5,35)	0,17 [0,06; 0,28]	p = 0,003
Interaktionstest										p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
d: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 13										
PREVAIL Knochen-metastasen Ja	682	20,72 (5,79)	20,52 (6,05)	-0,24 (4,99)	501	20,73 (5,63)	19,51 (5,76)	-1,47 (5,43)	0,24 [0,12; 0,35]	p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	120	20,92 (4,96)	20,50 (5,03)	-0,40 (3,80)	126	20,44 (5,96)	20,14 (5,93)	-0,47 (5,40)	0,01 [-0,24; 0,26]	p = 0,92
Interaktionstest										p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 25										
PREVAIL										
Ja[c]	71	19,07 (6,13)	19,61 (6,12)	0,25 (5,74)	34	20,23 (5,81)	18,97 (5,91)	-2,16 (5,86)	0,42 [0,00; 0,83]	p = 0,05
Nein[d]	667	20,96 (5,57)	20,69 (5,66)	-0,45 (5,01)	325	20,74 (5,68)	19,80 (5,73)	-1,21 (5,39)	0,15 [0,01; 0,28]	p = 0,03
Interaktionstest										p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
d: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala in Woche 13										
PREVAIL										
Europa	422	33,36 (6,21)	33,67 (6,52)	0,20 (5,57)	323	33,52 (6,32)	32,40 (7,06)	-1,75 (6,09)	0,34 [0,19; 0,48]	p < 0,0001
Nicht-Europa	376	35,17 (5,81)	34,95 (6,49)	-0,38 (5,53)	305	34,60 (6,11)	33,51 (6,89)	-1,39 (6,04)	0,18 [0,02; 0,33]	p = 0,02
Interaktionstest										p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala in Woche 13										
PREVAIL										
Deutschland	38	34,91 (5,70)	36,30 (5,89)	1,75 (5,46)	27	33,53 (6,64)	30,14 (9,07)	-3,37 (6,85)	0,84 [0,34; 1,35]	p = 0,001
Europa	384	33,21 (6,24)	33,41 (6,52)	0,05 (5,57)	296	33,52 (6,29)	32,61 (6,83)	-1,60 (6,00)	0,29 [0,13; 0,44]	p = 0,0002
Interaktionstest										p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala in Woche 13										
PREVAIL										
Gleason-Score ≤ 7	376	34,20 (5,81)	34,03 (6,53)	-0,33 (5,60)	287	33,64 (6,46)	33,09 (7,14)	-1,00 (5,84)	0,12 [-0,04; 0,27]	p = 0,13
Gleason-Score ≥ 8	392	34,26 (6,37)	34,47 (6,46)	0,05 (5,60)	310	34,43 (6,08)	32,87 (6,96)	-2,05 (6,30)	0,36 [0,21; 0,50]	p < 0,0001
Interaktionstest										p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation;* SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala in Woche 13										
PREVAIL										
Knochen-metastasen Ja	677	34,27 (6,05)	34,28 (6,57)	-0,09 (5,61)	501	34,01 (6,23)	32,64 (7,07)	-1,92 (6,32)	0,31 [0,19; 0,42]	p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	121	33,92 (6,33)	34,19 (6,33)	0,00 (5,28)	127	34,15 (6,32)	34,09 (6,60)	-0,23 (4,69)	0,05 [-0,20; 0,30]	p = 0,71
Interaktionstest										p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom Subskala in Woche 25										
PREVAIL										
Ja[c]	70	33,06 (6,49)	33,37 (6,83)	-0,61 (6,56)	35	32,72 (6,65)	33,74 (6,11)	0,27 (5,64)	-0,14 [-0,55; 0,27]	p = 0,50
Nein[d]	665	34,36 (6,03)	34,55 (6,51)	-0,27 (5,88)	327	34,22 (6,16)	33,16 (7,01)	-1,35 (6,12)	0,18 [0,05; 0,31]	p = 0,008
Interaktionstest										p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
d: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für FACT-P zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

4.3.1.3.2.10 Endpunkt "Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
Europa[c]	389	74,26 (17,35)	75,45 (16,92)	1,13 (17,52)	291	73,46 (17,66)	70,32 (19,19)	-4,78 (19,07)	0,33 [0,17; 0,48]	p < 0,0001
Nicht - Europa	370	80,35 (15,43)	79,73 (14,63)	-0,85 (15,05)	294	78,57 (17,03)	75,49 (17,14)	-2,80 (15,99)	0,13 [-0,03; 0,28]	p = 0,11
Interaktionstest										p = 0,03

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: einschließlich Russland und Israel
EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference* ; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visual Analogue Scale
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für EQ-5D zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 13)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 13										
PREVAIL										
Knochen-metastasen Ja	646	77,39 (16,66)	77,41 (16,07)	-0,34 (16,40)	466	75,33 (17,99)	72,41 (18,22)	-3,60 (17,55)	0,19 [0,07; 0,31]	p = 0,002
Knochen-metastasen Nein	113	75,84 (17,14)	78,10 (15,62)	3,03 (16,03)	119	78,59 (15,17)	74,68 (18,96)	-4,51 (17,85)	0,44 [0,19; 0,70]	p = 0,0009
Interaktionstest										p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; SD: *Standard Deviation;* SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visual Analogue Scale
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für EQ-5D zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 25										
PREVAIL										
Europa[c]	359	74,26 (17,35)	76,34 (16,93)	1,33 (17,17)	168	73,46 (17,66)	71,57 (18,22)	-2,83 (18,23)	0,24 [0,05; 0,42]	p = 0,01
Nicht - Europa	345	80,35 (15,43)	79,11 (15,84)	-1,69 (15,73)	176	78,57 (17,03)	76,66 (16,33)	-2,49 (14,78)	0,05 [-0,13; 0,23]	p = 0,57
Interaktionstest										p = 0,12

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: einschließlich Russland und Israel
EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference* ; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visual Analogue Scale
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für EQ-5D zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja vs.Nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 25										
PREVAIL										
Ja[c]	67	76,17 (17,21)	77,88 (16,92)	1,75 (18,30)	34	74,80 (18,77)	70,20 (17,08)	-5,38 (17,46)	0,40 [-0,02; 0,81]	p = 0,06
Nein[d]	637	77,28 (16,68)	77,65 (16,42)	-0,35 (16,34)	310	76,11 (17,35)	74,52 (17,48)	-2,36 (16,43)	0,12 [-0,01; 0,26]	p = 0,08
Interaktionstest										p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
c: Viszerale Erkrankung /Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
d: Viszerale Erkrankung /Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; SD: *Standard Deviation*; SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visual Analogue Scale
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für EQ-5D zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Veränderung gegenüber Studienbeginn in Woche 25)

Endpunkt Studie Subgruppe	**Enzalutamid Mittelwert (SD)**				**Vergleichsgruppe Mittelwert (SD)**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
	N[a]	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**N[a]**	**Studienbeginn**	**Ende**	**Delta[b]**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 25										
PREVAIL										
Knochen-metastasen Ja	593	77,39 (16,66)	77,76 (16,61)	-0,46 (16,52)	271	75,33 (17,99)	73,59 (18,15)	-2,15 (16,57)	0,10 [-0,04; 0,25]	p = 0,16
Knochen-metastasen Nein	111	75,84 (17,14)	77,21 (15,66)	1,51 (16,58)	73	78,59 (15,17)	76,03 (14,55)	-4,55 (16,37)	0,37 [0,07; 0,66]	p = 0,02
Interaktionstest										p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung und Relevanz für Delta
b: Der Unterschied (Delta) zwischen Studienbeginn und Ende bezieht sich nur auf die in der Auswertung relevante Anzahl an Patienten. Da sich der Mittelwert (SD) zu Studienbeginn jedoch auf die Gesamtanzahl der Patienten in der Auswertung bezieht, kann es zu Abweichungen zwischen der Differenz von Studienbeginn/Ende und dem Delta kommen.
EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; SD: *Standard Deviation;* SMD: *Standardized Mean Difference*; KI: Konfidenzintervall; VAS: Visual Analogue Scale
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der innerhalb der Auswertungspopulation für EQ-5D zum jeweiligen Zeitpunkt und für die jeweilige Fragestellung auswertbaren Patienten.

4.3.1.3.2.11 Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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][c] p-Wert**	**OR [95 % KI][d] p-Wert**	**ARR [95 % KI][c] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL							
Europa[b]	464	366 (78,9)	446	375 (84,1)	0,94 [0,88; 1,00] p = 0,04	0,71 [0,50; 0,99] p = 0,04	-0,05 [-0,10; -0,00] p = 0,04
Nicht-Europa	407	354 (87,0)	398	343 (86,2)	1,01 [0,96; 1,07] p = 0,74	1,07 [0,71; 1,61] p = 0,74	0,01 [-0,04; 0,06] p = 0,74
Interaktionstest[d]					p = 0,08	p = 0,12	p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
d: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL Knochen-metastasen Ja	740	605 (81,8)	689	587 (85,2)	0,96 [0,92; 1,01] p = 0,08	0,78 [0,59; 1,03] p = 0,08	-0,03 [-0,07; 0,00] p = 0,08
Knochen-metastasen Nein	131	115 (87,8)	155	131 (84,5)	1,04 [0,95; 1,14] p = 0,42	1,32 [0,67; 2,60] p = 0,43	0,03 [-0,05; 0,11] p = 0,42
Interaktionstest[d]					p = 0,13	p = 0,16	p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL Knochen-metastasen Ja	740	668 (90,3)	689	629 (91,3)	0,99 [0,96; 1,02] p = 0,50	0,89 [0,62; 1,27] p = 0,51	-0,01 [-0,04; 0,02] p = 0,50
Knochen-metastasen Nein	131	123 (93,9)	155	139 (89,7)	1,05 [0,98; 1,12] p = 0,19	1,77 [0,73; 4,28] p = 0,21	0,04 [-0,02; 0,11] p = 0,19
Interaktionstest					p = 0,14	p = 0,15	p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	530 (95,7)	552	510 (92,4)	1,04 [1,01; 1,07] p = 0,02	1,82 [1,09; 3,05] p = 0,02	0,03 [0,00; 0,06] p = 0,02
≥ 75 Jahre	317	314 (99,1)	292	277 (94,9)	1,04 [1,02; 1,08] p = 0,003	5,67 [1,62; 19,78] p = 0,007	0,04 [0,01; 0,07] p = 0,003
Interaktionstest					p = 0,69	p = 0,10	p = 0,65

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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][c] p-Wert**	**OR [95 % KI][d] p-Wert**	**ARR [95 % KI][c] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Europa[b]	464	442 (95,3)	446	411 (92,2)	1,03 [1,00; 1,07] p = 0,05	1,71 [0,99; 2,97] p = 0,06	0,03 [-0,00; 0,06] p = 0,05
Nicht-Europa	407	402 (98,8)	398	376 (94,5)	1,05 [1,02; 1,07] p = 0,0008	4,70 [1,76; 12,55] p = 0,002	0,04 [0,02; 0,07] p = 0,0007
Interaktionstest					p = 0,60	p = 0,08	p = 0,56

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
d: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7	413	394 (95,4)	385	364 (94,5)	1,01 [0,98; 1,04] p = 0,58	1,20 [0,63; 2,26] p = 0,58	0,01 [-0,02; 0,04] p = 0,58
Gleason-Score ≥ 8	424	416 (98,1)	422	387 (91,7)	1,07 [1,04; 1,10] p < 0,0001	4,70 [2,16; 10,26] p = 0,0001	0,06 [0,03; 0,09] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,01	p = 0,008	p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse									
PREVAIL									
Gleason-Score ≤ 7	413	394 (95,4)	585,5	67,3 [62,2; 72,8]	385	364 (94,5)	248,7	146,4 [134,9; 158,8]	0,46 [0,41; 0,52] p < 0,0001
Gleason-Score ≥ 8	424	416 (98,1)	546,7	76,1 [70,4; 82,2]	422	387 (91,7)	267,8	144,5 [133,4; 156,6]	0,53 [0,47; 0,59] p < 0,0001
Interaktionstest									p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	448/448	53/501	17/518	7/525	3/528	2/530	0/530	0/530	0/530	0/530	0/530	0/530
Patients at Risk	554	104	49	32	25	20	12	5	2	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	464/464	31/495	7/502	5/507	1/508	0/508	0/508	2/510	0/510	0/510	0/510	0/510
Patients at Risk	552	78	28	18	11	9	6	4	2	1	0	0	0

Abbildung 65: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	273/273	17/290	12/302	6/308	2/310	1/311	2/313	0/313	0/313	1/314	0/314	0/314
Patients at Risk	317	44	27	15	9	6	4	2	1	1	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	255/255	18/273	2/275	2/277	0/277	0/277	0/277	0/277	0/277	0/277	0/277	0/277
Patients at Risk	292	34	11	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 66: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	367/367	41/408	20/428	9/437	4/441	1/442	0/442	0/442	0/442	0/442	0/442	0/442
Patients at Risk	464	96	53	33	24	19	12	5	2	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	375/375	24/399	7/406	4/410	1/411	0/411	0/411	0/411	0/411	0/411	0/411	0/411
Patients at Risk	446	64	28	14	8	6	4	2	2	1	0	0	0

Abbildung 67: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	354/354	29/383	9/392	4/396	1/397	2/399	2/401	0/401	0/401	1/402	0/402	0/402
Patients at Risk	407	52	23	14	10	7	4	2	1	1	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	344/344	25/369	2/371	3/374	0/374	0/374	0/374	2/376	0/376	0/376	0/376	0/376
Patients at Risk	398	48	11	9	4	4	2	2	0	0	0	0	0

Abbildung 68: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	347/347	28/375	10/385	4/389	1/390	1/391	2/393	0/393	0/393	1/394	0/394	0/394
Patients at Risk	413	65	36	26	22	19	11	3	1	1	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	332/332	21/353	6/359	3/362	1/363	0/363	0/363	1/364	0/364	0/364	0/364	0/364
Patients at Risk	385	50	20	11	7	5	3	2	1	1	0	0	0

Abbildung 69: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	343/343	41/384	17/401	9/410	4/414	2/416	0/416	0/416	0/416	0/416	0/416	0/416
Patients at Risk	424	80	38	21	12	7	5	4	2	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	357/357	23/380	2/382	4/386	0/386	0/386	0/386	1/387	0/387	0/387	0/387	0/387
Patients at Risk	422	55	18	12	5	5	3	2	1	0	0	0	0

Abbildung 70: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	606/606	62/668	27/695	12/707	5/712	3/715	2/717	0/717	0/717	1/718	0/718	0/718
Patients at Risk	740	132	68	41	29	21	12	5	2	1	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	588/588	41/629	8/637	7/644	1/645	0/645	0/645	1/646	0/646	0/646	0/646	0/646
Patients at Risk	689	91	32	20	11	9	5	3	2	1	0	0	0

Abbildung 71: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	115/115	8/123	2/125	1/126	0/126	0/126	0/126	0/126	0/126	0/126	0/126	0/126
Patients at Risk	131	16	8	6	5	5	4	2	1	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	131/131	8/139	1/140	0/140	0/140	0/140	0/140	1/141	0/141	0/141	0/141	0/141
Patients at Risk	155	21	7	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0

Abbildung 72: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

4.3.1.3.2.12 Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" nach Standardised MedDRA Queries (SMQs) - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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][c] p-Wert**	**OR [95 % KI][d] p-Wert**	**ARR [95 % KI][c] p-Wert**
Bluthochdruck 1-180 Tage							
PREVAIL							
Europa[b]	464	43 (9,3)	446	21 (4,7)	1,97 [1,19; 3,26] p = 0,009	2,07 [1,21; 3,54] p = 0,008	0,05 [0,01; 0,08] p = 0,007
Nicht-Europa	407	39 (9,6)	398	11 (2,8)	3,47 [1,80; 6,67] p = 0,0002	3,73 [1,88; 7,39] p = 0,0002	0,07 [0,04; 0,10] p < 0,0001
Interaktionstest[d]					p = 0,18	p = 0,18	p = 0,34

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
d: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	29/29	14/43	5/48	8/56	6/62	3/65	0/65	1/66	0/66	0/66	0/66	0/66
Patients at Risk	464	420	366	333	280	230	159	90	52	25	3	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	14/14	7/21	1/22	0/22	0/22	0/22	1/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
Patients at Risk	446	340	185	129	73	52	36	19	11	5	0	0	0

Abbildung 73: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	29/29	10/39	3/42	5/47	1/48	4/52	2/54	1/55	0/55	0/55	0/55	0/55
Patients at Risk	407	365	331	294	251	199	140	93	65	37	11	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	9/9	2/11	2/13	3/16	1/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17
Patients at Risk	398	310	178	130	78	50	30	16	11	3	2	0	0

Abbildung 74: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Bluthochdruck“

Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Nicht-pathologische Frakturen 1-180 Tage							
PREVAIL							
Ja[b]	98	4 (4,1)	106	1 (0,9)	4,33 [0,49; 38,05] p = 0,19	4,47 [0,49; 40,69] p = 0,18	0,03 [-0,01; 0,07] p = 0,16
Nein[c]	773	16 (2,1)	738	18 (2,4)	0,85 [0,44; 1,65] p = 0,63	0,85 [0,43; 1,67] p = 0,63	-0,00 [-0,02; -0,01] p = 0,63
Interaktionstest					p = 0,16	p = 0,16	p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	36 (6,5)	552	10 (1,8)	3,59 [1,80; 7,16] p = 0,0003	3,77 [1,85; 7,67] p = 0,0003	0,05 [0,02; 0,07] p < 0,0001
≥ 75 Jahre	317	32 (10,1)	292	15 (5,1)	1,97 [1,09; 3,55] p = 0,03	2,07 [1,10; 3,19] p = 0,02	0,05 [0,01; 0,09] p = 0,02
Interaktionstest					p = 0,19	p = 0,22	p = 0,91

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“ 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**
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	36 (6,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	552	10 (1,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,83 [0,89; 3,76] p = 0,10
≥ 75 Jahre	317	32 (10,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	292	15 (5,1)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,82 [0,43; 1,58] p = 0,56
Interaktionstest[b]							p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	5/11	7/18	6/24	6/30	3/33	0/33	1/34	1/35	1/36	0/36	0/36
Patients at Risk	554	528	486	436	370	296	214	122	73	39	10	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	8/8	0/8	0/8	0/8	1/9	0/9	0/9	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Patients at Risk	552	430	238	169	111	75	48	23	15	6	2	0	0

Abbildung 75: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	3/9	2/11	6/17	2/19	5/24	4/28	3/31	0/31	1/32	0/32	0/32
Patients at Risk	317	301	270	248	209	174	119	79	53	25	7	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	5/11	0/11	2/13	0/13	0/13	0/13	2/15	0/15	0/15	0/15	0/15
Patients at Risk	292	230	133	99	48	31	19	13	5	1	0	0	0

Abbildung 76: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Nicht-pathologische Frakturen mit CTCAE Grad ≥ 3 1-180 Tage							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7	413	2 (0,5)	385	1 (0,3)	1,86 [0,17; 20,48] p = 0,61	1,87 [0,17; 20,69] p = 0,61	0,00 [-0,01; 0,01] p = 0,60
Gleason-Score ≥ 8	424	1 (0,2)	422	5 (1,2)	0,20 [0,02; 1,70] p = 0,14	0,20 [0,02; 1,70] p = 0,14	-0,01 [-0,02; 0,00] p = 0,10
Interaktionstest					p = 0,17	p = 0,17	p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Nicht-pathologische Frakturen mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7	413	9 (2,2)	385	3 (0,8)	2,80 [0,76; 10,25] p = 0,12	2,84 [0,76; 10,56] p = 0,12	0,01 [-0,00; 0,03] p = 0,10
Gleason-Score ≥ 8	424	5 (1,2)	422	6 (1,4)	0,83 [0,26; 2,70] p = 0,76	0,83 [0,25; 2,73] p = 0,76	-0,00 [-0,02; 0,01] p = 0,76
Interaktionstest					p = 0,17	p = 0,17	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	1/2	1/3	1/4	2/6	2/8	0/8	0/8	0/8	1/9	0/9	0/9
Patients at Risk	413	399	377	351	300	248	180	116	73	42	10	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	1/2	0/2	0/2	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3
Patients at Risk	385	306	176	128	75	49	28	19	9	4	0	0	0

Abbildung 77: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	0/1	2/3	1/4	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Patients at Risk	424	407	367	327	282	229	162	92	58	28	8	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	4/4	1/5	0/5	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Patients at Risk	422	332	184	130	79	54	36	14	10	4	2	0	0

Abbildung 78: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Nicht-pathologische Frakturen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	3/4	1/5	0/5	0/5	0/5	1/6	1/7	0/7	0/7	0/7	0/7
Patients at Risk	98	85	72	64	56	43	28	18	11	7	2	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Patients at Risk	106	76	33	22	9	5	2	2	1	0	0	0	0

Abbildung 79: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	11/11	5/16	8/24	12/36	8/44	8/52	3/55	3/58	1/59	2/61	0/61	0/61
Patients at Risk	773	744	684	620	523	427	305	183	115	57	15	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	14/14	4/18	0/18	2/20	1/21	0/21	0/21	3/24	0/24	0/24	0/24	0/24
Patients at Risk	738	584	338	246	150	101	65	34	19	7	2	0	0

Abbildung 80: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Nicht-pathologische Frakturen“

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Stürze“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Stürze zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	40 (7,2)	552	22 (4,0)	1,81 [1,09; 3,01] p = 0,02	1,88 [1,10; 3,20] p = 0,02	0,03 [0,01; 0,06] p = 0,02
≥ 75 Jahre	317	61 (19,2)	292	23 (7,9)	2,44 [1,55; 3,84] p = 0,0001	2,79 [1,68; 4,64] p < 0,0001	0,11 [0,06; 0,17] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,39	p = 0,29	p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	7/7	6/13	10/23	8/31	5/36	2/38	1/39	0/39	0/39	1/40	0/40	0/40
Patients at Risk	554	527	485	432	365	292	210	121	73	41	11	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	10/10	5/15	1/16	1/17	1/18	1/19	2/21	1/22	0/22	0/22	0/22	0/22
Patients at Risk	552	429	232	161	104	74	46	20	14	5	2	0	0

Abbildung 81: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Stürze*“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	13/13	11/24	8/32	12/44	3/47	4/51	5/56	3/59	0/59	2/61	0/61	0/61
Patients at Risk	317	294	258	233	191	160	113	69	47	23	7	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	11/11	7/18	0/18	5/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
Patients at Risk	292	227	131	97	44	28	18	11	6	2	0	0	0

Abbildung 82: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Stürze*“

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs* Syndrom“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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][c] p-Wert**	**OR [95 % KI][d] p-Wert**	**ARR [95 % KI][c] p-Wert**
***Restless Legs* Syndrom zum Zeitpunkt der finalen Analyse**							
PREVAIL							
Europa[b]	464	7 (1,5)	446	2 (0,4)	3,36 [0,70; 16,11] p = 0,13	3,40 [0,70; 16,46] p = 0,13	0,01 [-0,00; 0,02] p = 0,10
Nicht-Europa	407	11 (2,7)	398	1 (0,3)	10,76 [1,40; 82,93] p = 0,02	11,03 [1,42; 85,82] p = 0,02	0,02 [0,01; 0,04] p = 0,004
Interaktionstest[d]					p = 0,38	p = 0,37	p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
d: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	1/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
Patients at Risk	464	442	400	371	321	269	190	105	59	27	3	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	1/1	1/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2	0/2
Patients at Risk	446	351	196	137	78	54	38	20	11	5	0	0	0

Abbildung 83: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs* Syndrom“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/11	0/11	0/11	0/11	0/11
Patients at Risk	407	384	361	326	282	228	167	115	81	46	16	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Patients at Risk	398	318	185	133	82	53	31	16	11	3	2	0	0

Abbildung 84: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms – Restless Legs* Syndrom“

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Kognitive Beeinträchtigung 1-90 Tage							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	19 (3,4)	552	2 (0,4)	9,47 [2,22; 40,44] p = 0,002	9,77 [2,26; 42,13] p = 0,002	0,03 [0,01; 0,05] p = 0,0002
≥ 75 Jahre	317	9 (2,8)	292	4 (1,4)	2,07 [0,65; 6,66] p = 0,22	2,10 [0,64; 6,91] p = 0,22	0,01 [-0,01; 0,04] p = 0,20
Interaktionstest					p = 0,11	p = 0,11	p = 0,26

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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][c] p-Wert**	**OR [95 % KI][d] p-Wert**	**ARR [95 % KI][c] p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung 1-90 Tage							
PREVAIL							
Europa[b]	464	10 (2,2)	446	3 (0,7)	3,20 [0,89; 11,57] p = 0,08	3,25 [0,89; 11,90] p = 0,07	0,01 [-0,00; 0,03] p = 0,06
Nicht-Europa	407	18 (4,4)	398	3 (0,8)	5,87 [1,74; 19,76] p = 0,004	6,09 [1,78; 20,85] p = 0,004	0,04 [0,02; 0,06] p = 0,0009
Interaktionstest[d]					p = 0,50	p = 0,49	p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
d: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Kognitive Beeinträchtigung 1-180 Tage							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	23 (4,2)	552	4 (0,7)	5,73 [1,99; 16,46] p = 0,001	5,93 [2,04; 17,27] p = 0,001	0,03 [0,02; 0,05] p = 0,0002
≥ 75 Jahre	317	13 (4,1)	292	6 (2,1)	2,00 [0,77; 5,18] p = 0,16	2,04 [0,76; 5,44] p = 0,15	0,02 [-0,01; 0,05] p = 0,14
Interaktionstest					p = 0,15	p = 0,15	p = 0,41

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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][c] p-Wert**	**OR [95 % KI][d] p-Wert**	**ARR [95 % KI][c] p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung 1-180 Tage							
PREVAIL							
Europa[b]	464	13 (2,8)	446	4 (0,9)	3,12 [1,03; 9,51] p = 0,04	3,19 [1,03; 9,84] p = 0,04	0,02 [0,00; 0,04] p = 0,03
Nicht-Europa	407	23 (5,7)	398	6 (1,5)	3,75 [1,54; 9,11] p = 0,004	3,91 [1,58; 9,72] p = 0,003	0,04 [0,02; 0,07] p = 0,001
Interaktionstest[d]					p = 0,80	p = 0,78	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
d: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	32 (5,8)	552	5 (0,9)	6,38 [2,50; 16,25] p < 0,0001	6,71 [2,59; 17,34] p = 0,0001	0,05 [0,03; 0,07] p < 0,0001
≥ 75 Jahre	317	18 (5,7)	292	8 (2,7)	2,07 [0,92; 4,69] p = 0,08	2,14 [0,92; 4,99] p = 0,08	0,03 [-0,00; 0,06] p = 0,07
Interaktionstest					p = 0,08	p = 0,08	p = 0,32

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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][c] p-Wert**	**OR [95 % KI][d] p-Wert**	**ARR [95 % KI][c] p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Europa[b]	464	17 (3,7)	446	4 (0,9)	4,09 [1,39; 12,05] p = 0,01	4,20 [1,40; 12,59] p = 0,01	0,03 [0,01; 0,05] p = 0,005
Nicht-Europa	407	33 (8,1)	398	9 (2,3)	3,59 [1,74; 7,40] p = 0,0005	3,81 [1,80; 8,08] p = 0,0005	0,06 [0,03; 0,09] p = 0,0002
Interaktionstest[d]					p = 0,84	p = 0,89	p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
d: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Ja[b]	98	2 (2,0)	106	1 (0,9)	2,16 [0,20; 23,48] p = 0,53	2,19 [0,20; 24,51] p = 0,53	0,01 [-0,02; 0,04] p = 0,52
Nein[c]	773	48 (6,2)	738	12 (1,6)	3,82 [2,05; 7,13] p < 0,0001	4,01 [2,11; 7,60] p < 0,0001	0,05 [0,03; 0,07] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,65	p = 0,64	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung									
PREVAIL									
< 75 Jahre	554	32 (5,8)	745,3	4,3 [2,9; 6,3]	552	5 (0,9)	354,8	1,4 [0,5; 3,7]	3,05 [1,09; 8,49] p = 0,03
≥ 75 Jahre	317	18 (5,7)	434,8	4,1 [2,2; 7,7]	292	8 (2,7)	186,7	4,3 [1,7; 10,8]	0,96 [0,32; 2,95] p = 0,95
Interaktionstest									p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety*-Population.

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“ 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**
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	32 (5,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	552	5 (0,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	4,80 [1,85; 12,44] p = 0,001
≥ 75 Jahre	131	18 (5,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	155	8 (2,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,47 [0,63; 3,44] p = 0,37
Interaktionstest[b]							p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	19/19	4/23	4/27	2/29	1/30	0/30	1/31	1/32	0/32	0/32	0/32	0/32
Patients at Risk	554	515	473	427	365	292	211	120	69	36	11	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	2/4	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Patients at Risk	552	435	240	167	109	75	48	22	15	6	2	0	0

Abbildung 85: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	9/9	4/13	1/14	2/16	1/17	1/18	0/18	0/18	0/18	0/18	0/18	0/18
Patients at Risk	317	299	268	248	213	179	125	85	60	28	8	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	4/4	2/6	2/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
Patients at Risk	292	231	138	100	50	32	20	13	6	2	0	0	0

Abbildung 86: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	10/10	3/13	3/16	1/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17
Patients at Risk	464	439	395	364	313	259	183	101	57	24	3	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Patients at Risk	446	349	195	137	78	55	38	20	11	5	0	0	0

Abbildung 87: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	18/18	5/23	2/25	3/28	2/30	1/31	1/32	1/33	0/33	0/33	0/33	0/33
Patients at Risk	407	375	346	311	265	212	153	104	72	40	16	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	3/6	3/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
Patients at Risk	398	317	183	130	81	52	30	15	10	3	2	0	0

Abbildung 88: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“

Abbildung 89: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“

Abbildung 90: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kognitive Beeinträchtigung“

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Hitzewallungen 1-90 Tage							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	108 (14,6)	689	50 (7,3)	2,01 [1,46; 2,77] p < 0,0001	2,18 [1,54; 3,11] p < 0,0001	0,07 [0,04; 0,11] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	25 (19,1)	155	8 (5,2)	3,70 [1,73; 7,92] p = 0,0008	4,33 [1,88; 9,98] p = 0,0006	0,14 [0,06; 0,22] p = 0,0003
Interaktionstest[d]					p = 0,15	p = 0,14	p = 0,12

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Hitzewallungen 1-180 Tage							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	123 (16,6)	689	56 (8,1)	2,05 [1,52; 2,76] p < 0,0001	2,25 [1,61; 3,15] p < 0,0001	0,08 [0,05; 0,12] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	28 (21,4)	155	9 (5,8)	3,68 [1,80; 7,52] p = 0,0003	4,41 [2,00; 9,74] p = 0,0002	0,16 [0,08; 0,23] p = 0,0001
Interaktionstest					p = 0,14	p = 0,13	p = 0,11

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7	413	96 (23,2)	385	34 (8,8)	2,63 [1,83; 3,79] p < 0,0001	3,13 [2,06; 4,76] p < 0,0001	0,14 [0,09; 0,19] p < 0,0001
Gleason-Score ≥ 8	424	74 (17,5)	422	32 (7,6)	2,30 [1,56; 3,41] p < 0,0001	2,58 [1,66; 4,00] p < 0,0001	0,10 [0,05; 0,14] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,62	p = 0,53	p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL Knochen-metastasen Ja	740	143 (19,3)	689	57 (8,3)	2,34 [1,75; 3,12] p < 0,0001	2,66 [1,92; 3,68] p < 0,0001	0,11 [0,08; 0,15] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	31 (23,7)	155	10 (6,5)	3,67 [1,87; 7,20] p = 0,0002	4,50 [2,11; 9,58] p < 0,0001	0,17 [0,09; 0,25] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,23	p = 0,21	p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“ 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**
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	143 (19,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	689	57 (8,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	2,09 [1,53; 2,85] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	31 (23,7)	n.e. [n.e.; n.e.]	155	10 (6,5)	n.e. [n.e.; n.e.]	3,62 [1,76; 7,41] p = 0,0004
Interaktionstest[b]							p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	75/75	8/83	3/86	5/91	3/94	1/95	0/95	0/95	0/95	1/96	0/96	0/96
Patients at Risk	413	329	302	279	235	189	135	87	57	32	6	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	30/30	4/34	0/34	0/34	0/34	0/34	0/34	0/34	0/34	0/34	0/34	0/34
Patients at Risk	385	283	159	114	68	44	26	17	8	3	0	0	0

Abbildung 91: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	56/56	10/66	2/68	1/69	2/71	1/72	1/73	1/74	0/74	0/74	0/74	0/74
Patients at Risk	424	352	304	268	233	183	128	73	49	24	6	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	27/27	3/30	0/30	1/31	0/31	1/32	0/32	0/32	0/32	0/32	0/32	0/32
Patients at Risk	422	313	176	121	73	49	32	14	10	4	2	0	0

Abbildung 92: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	108/108	15/123	5/128	6/134	4/138	2/140	1/141	1/142	0/142	1/143	0/143	0/143
Patients at Risk	740	611	536	479	411	321	217	131	89	41	8	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	50/50	6/56	0/56	0/56	0/56	1/57	0/57	0/57	0/57	0/57	0/57	0/57
Patients at Risk	689	501	282	190	108	73	43	22	15	4	1	0	0

Abbildung 93: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	25/25	3/28	1/29	1/30	1/31	0/31	0/31	0/31	0/31	0/31	0/31	0/31
Patients at Risk	131	101	96	91	77	68	57	38	25	17	5	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	8/8	1/9	0/9	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Patients at Risk	155	124	72	58	39	24	19	12	6	3	1	0	0

Abbildung 94: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Hitzewallungen“

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Fatigue 1-90 Tage							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	154 (27,8)	552	141 (25,5)	1,09 [0,90; 1,32] p = 0,40	1,12 [0,86; 1,47] p = 0,40	0,02 [-0,03; 0,07] p = 0,40
≥ 75 Jahre	317	114 (36,0)	292	74 (25,3)	1,42 [1,11; 1,81] p = 0,005	1,65 [1,17; 2,35] p = 0,005	0,11 [0,03; 0,18] p = 0,004
Interaktionstest					p = 0,10	p = 0,08	p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Fatigue 1-180 Tage							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	181 (32,7)	552	166 (30,1)	1,09 [0,91; 1,29] p = 0,35	1,13 [0,88; 1,46] p = 0,35	0,03 [-0,03; 0,08] p = 0,35
≥ 75 Jahre	317	140 (44,2)	292	98 (33,6)	1,32 [1,07; 1,61] p = 0,008	1,57 [1,13; 2,18] p = 0,008	0,11 [0,03; 0,18] p = 0,007
Interaktionstest					p = 0,16	p = 0,12	p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Fatigue mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Ja[b]	98	8 (8,2)	106	4 (3,8)	2,16 [0,67; 6,96] p = 0,20	2,27 [0,66; 7,78] p = 0,19	0,04 [-0,02; 0,11] p = 0,19
Nein[c]	773	18 (2,3)	738	21 (2,8)	0,82 [0,44; 1,52] p = 0,53	0,81 [0,43; 1,54] p = 0,53	-0,01 [-0,02; 0,01] p = 0,53
Interaktionstest					p = 0,15	p = 0,15	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ 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**
Fatigue mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Europa[b]	464	14 (3,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	446	9 (2,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,72 [0,30; 1,75] p = 0,47
Nicht-Europa	407	12 (2,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	398	16 (4,0)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,40 [0,18; 0,87] p = 0,02
Interaktionstest[c]							p = 0,18

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“ 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**
Fatigue mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Ja[b]	98	8 (8,2)	n.e. [n.e.; n.e.]	106	4 (3,8)	n.e. [12,12; n.e.]	0,87 [0,23; 3,26] p = 0,84
Nein[c]	773	18 (2,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	738	21 (2,8)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,43 [0,22; 0,83] p = 0,01
Interaktionstest[d]							p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Nein
d: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	154/154	28/182	28/210	12/222	14/236	8/244	3/247	3/250	1/251	1/252	0/252	0/252
Patients at Risk	554	384	332	283	236	179	120	63	36	16	5	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	141/141	25/166	12/178	4/182	3/185	1/186	1/187	1/188	0/188	0/188	0/188	0/188
Patients at Risk	552	328	183	124	78	55	34	14	9	3	1	0	0

Abbildung 95: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	115/115	25/140	6/146	10/156	5/161	1/162	6/168	1/169	0/169	0/169	0/169	0/169
Patients at Risk	317	194	158	141	114	89	66	38	24	12	1	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	74/74	24/98	4/102	3/105	2/107	0/107	0/107	0/107	0/107	0/107	0/107	0/107
Patients at Risk	292	177	93	63	28	19	14	9	5	1	0	0	0

Abbildung 96: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Fatigue“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	2/5	0/5	0/5	3/8	1/9	2/11	1/12	1/13	1/14	0/14	0/14
Patients at Risk	464	445	402	374	323	267	189	104	57	25	3	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	1/7	0/7	1/8	0/8	0/8	1/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
Patients at Risk	446	348	196	138	79	55	38	20	11	5	0	0	0

Abbildung 97: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	4/4	3/7	2/9	1/10	0/10	0/10	1/11	0/11	1/12	0/12	0/12	0/12
Patients at Risk	407	390	366	330	286	230	169	114	81	46	16	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	7/7	4/11	0/11	1/12	3/15	0/15	0/15	1/16	0/16	0/16	0/16	0/16
Patients at Risk	398	313	182	132	81	52	31	16	11	3	2	0	0

Abbildung 98: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	3/4	0/4	0/4	0/4	1/5	3/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
Patients at Risk	98	85	74	67	59	46	31	18	10	7	2	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	1/1	2/3	0/3	0/3	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Patients at Risk	106	75	34	22	9	5	2	2	1	0	0	0	0

Abbildung 99: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	2/8	2/10	1/11	3/14	0/14	0/14	1/15	2/17	1/18	0/18	0/18
Patients at Risk	773	750	694	637	550	451	327	200	128	64	17	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	12/12	3/15	0/15	2/17	2/19	0/19	1/20	1/21	0/21	0/21	0/21	0/21
Patients at Risk	738	586	344	248	151	102	67	34	21	8	2	0	0

Abbildung 100: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – CTCAE Grad ≥ 3 Fatigue“

Tabelle 4-193: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Kopfschmerzen 1-180 Tage							
PREVAIL							
Ja[b]	98	11 (11,2)	106	6 (5,7)	1,98 [0,76; 5,16] p = 0,16	2,11 [0,75; 5,94] p = 0,16	0,06 [-0,02; 0,13] p = 0,15
Nein[c]	773	52 (6,7)	738	48 (6,5)	1,03 [0,71; 1,51] p = 0,86	1,04 [0,69; 1,56] p = 0,86	0,00 [-0,02; 0,03] p = 0,86
Interaktionstest					p = 0,21	p = 0,21	p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Ja[b]	98	15 (15,3)	106	7 (6,6)	2,32 [0,99; 5,45] p = 0,05	2,56 [1,00; 6,57] p = 0,05	0,09 [0,00; 0,17] p = 0,05
Nein[c]	773	76 (9,8)	738	52 (7,0)	1,40 [1,00; 1,96] p = 0,05	1,44 [1,00; 2,08] p = 0,05	0,03 [-0,00; 0,06] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,28	p = 0,27	p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	9/9	2/11	2/13	1/14	0/14	0/14	0/14	1/15	0/15	0/15	0/15	0/15
Patients at Risk	98	79	68	60	50	39	25	16	10	6	1	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	0/6	0/6	0/6	0/6	1/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
Patients at Risk	106	74	34	22	9	5	2	2	1	0	0	0	0

Abbildung 101: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerzen“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	41/41	11/52	8/60	3/63	4/67	2/69	3/72	3/75	1/76	0/76	0/76	0/76
Patients at Risk	773	714	649	591	509	415	300	184	117	61	17	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	42/42	6/48	3/51	1/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52
Patients at Risk	738	558	321	228	140	95	62	32	21	8	2	0	0

Abbildung 102: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Kopfschmerzen“

Tabelle 4-195: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Angst 1-90 Tage							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	3 (0,5)	552	10 (1,8)	0,30 [0,08; 1,08] p = 0,07	0,30 (0,08; 1,08] p = 0,06	-0,01 [-0,03; -0,00] p = 0,05
≥ 75 Jahre	317	4 (1,3)	292	2 (0,7)	1,84 [0,34; 9,98] p = 0,48	1,85 [0,34; 10,19] p = 0,48	0,01 [-0,01; 0,02] p = 0,47
Interaktionstest					p = 0,09	p = 0,09	p = 0,07

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	7/10	4/14	1/15	2/17	3/20	1/21	1/22	0/22	0/22	0/22	0/22
Patients at Risk	554	531	487	442	381	307	224	128	75	41	11	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	10/10	4/14	2/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16	0/16
Patients at Risk	552	431	236	164	106	73	48	22	15	6	2	0	0

Abbildung 103: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	4/4	2/6	3/9	2/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11	0/11
Patients at Risk	317	303	275	251	217	182	128	87	61	30	8	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	2/4	1/5	0/5	0/5	0/5	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Patients at Risk	292	233	138	101	50	32	20	13	6	2	0	0	0

Abbildung 104: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Angst

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Gynäkomastie 1-180 Tage							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7[b]	413	12 (2,9)	385	2 (0,5)	5,59 [1,26; 24,83] p = 0,02	5,73 [1,27; 25,77] p = 0,02	0,02 [0,01; 0,04] p = 0,008
Gleason-Score ≥ 8[c]	424	6 (1,4)	422	6 (1,4)	1,00 [0,32; 3,06] p = 0,99	1,00 [0,32; 3,11] p = 0,99	-0,00 [-0,02; 0,02] p = 0,99
Interaktionstest					p = 0,07	p = 0,07	p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-197: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zm Zeitpunkt der finalen 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**
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7[b]	413	17 (4,1)	385	4 (1,0)	3,96 [1,35; 11,67] p = 0,01	4,09 [1,36; 12,26] p = 0,01	0,03 [0,01; 0,05] p = 0,005
Gleason-Score ≥ 8[c]	424	11 (2,6)	422	7 (1,7)	1,56 [0,61; 4,00] p = 0,35	1,58 [0,61; 4,11] p = 0,35	0,01 [-0,01; 0,03] p = 0,35
Interaktionstest					p = 0,20	p = 0,20	p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zm Zeitpunkt der finalen 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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Ja[b]	98	6 (6,1)	106	1 (0,9)	6,49 [0,80; 52,95] p = 0,08	6,85 [0,81; 57,94] p = 0,08	0,05 [0,00; 0,10] p = 0,05
Nein[c]	773	23 (3,0)	738	10 (1,4)	2,20 [1,05; 4,58] p = 0,04	2,23 [1,06; 4,72] p = 0,04	0,02 [0,00; 0,03] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,34	p = 0,33	p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	7/7	5/12	1/13	2/15	1/16	0/16	0/16	1/17	0/17	0/17	0/17	0/17
Patients at Risk	413	393	367	342	291	241	174	112	68	41	9	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	0/2	1/3	0/3	0/3	1/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
Patients at Risk	385	305	176	127	74	49	27	17	7	2	0	0	0

Abbildung 105: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	3/6	2/8	0/8	1/9	0/9	1/10	1/11	0/11	0/11	0/11	0/11
Patients at Risk	424	405	362	322	279	223	157	88	55	27	8	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	3/6	0/6	0/6	1/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7
Patients at Risk	422	330	182	128	79	52	35	13	9	4	2	0	0

Abbildung 106: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	2/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Patients at Risk	98	83	71	64	55	42	27	16	9	6	1	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1	0/1
Patients at Risk	106	76	34	22	9	4	2	2	1	0	0	0	0

Abbildung 107: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	7/7	6/13	4/17	2/19	2/21	0/21	0/21	2/23	0/23	0/23	0/23	0/23
Patients at Risk	773	748	686	625	538	442	318	195	123	64	17	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	5/5	3/8	1/9	0/9	0/9	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Patients at Risk	738	589	343	246	150	101	64	31	18	6	2	0	0

Abbildung 108: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms* – Gynäkomastie“

4.3.1.3.2.13 Endpunkt "Unerwünschter Ereignisse nach CTCAE Grad ≥ 3" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-199: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1–90 Tage)

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**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 1-90 Tage							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	98 (13,2)	689	152 (22,1)	0,60 [0,48; 0,76] p < 0,0001	0,54 [0,41; 0,71] p < 0,0001	-0,09 [-0,13; -0,05] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	16 (12,2)	155	21 (13,5)	0,90 [0,49; 1,66] p = 0,74	0,89 [0,44; 1,78] p = 0,74	-0,01 [-0,09; 0,06] p = 0,74
Interaktionstest[d]					p = 0,22	p = 0,19	p = 0,09

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 1-180 Tage							
PREVAIL							
Deutschland	41	4 (9,8)	42	14 (33,3)	0,29 [0,11; 0,82] p = 0,02	0,22 [0,06; 0,73] p = 0,01	-0,24 [-0,41; -0,07] p = 0,006
Europa	423	94 (22,2)	404	121 (30,0)	0,74 [0,59; 0,94] p = 0,01	0,67 [0,49; 0,91] p = 0,01	-0,08 [-0,14; -0,02] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,08	p = 0,08	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-201: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 1-180 Tage							
PREVAIL							
Ja[b]	98	28 (28,6)	106	33 (31,1)	0,92 [0,60; 1,40] p = 0,69	0,89 [0,49; 1,61] p = 0,69	-0,03 [-0,15; 0,10] p = 0,69
Nein[c]	773	150 (19,4)	738	218 (29,5)	0,66 [0,55; 0,79] p < 0,0001	0,57 [0,45; 0,73] p < 0,0001	-0,10 [-0,14; -0,06] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,15	p = 0,19	p = 0,26

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	323 (43,6)	689	271 (39,3)	1,11 [0,98; 1,26] p = 0,10	1,20 [0,97; 1,48] p = 0,10	0,04 [-0,0081; 0,09] p = 0,10
Knochen-metastasen Nein	131	51 (38,9)	155	42 (27,1)	1,44 [1,03; 2,01] p = 0,03	1,72 [1,04; 2,82] p = 0,03	0,12 [0,01; 0,23] p = 0,03
Interaktionstest[d]					p = 0,16	p = 0,19	p = 0,22

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events*; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-203: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen Ja vs. Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ 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**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja[b]	740	323 (43,6)	21,5 [17,9; 24,6]	689	271 (39,3)	11,2 [9,9; 14,2]	0,61 [0,52; 0,72] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein[c]	131	51 (38,9)	n.e. [19,0; n.e.]	155	42 (27,1)	23,3 [14,9; n.e.]	0,92 [0,60; 1,40] p = 0,68
Interaktionstest[b]							p = 0,10

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	1/4	3/7	5/12	2/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14
Patients at Risk	41	37	32	28	20	17	11	3	0	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	9/9	5/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14	0/14
Patients at Risk	42	24	7	5	4	3	3	0	0	0	0	0	0

Abbildung 109: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	57/57	37/94	27/121	23/144	20/164	16/180	7/187	8/195	1/196	1/197	0/197	0/197
Patients at Risk	423	362	308	273	224	180	123	68	34	15	2	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	82/82	40/122	16/138	9/147	8/155	3/158	1/159	0/159	0/159	0/159	0/159	0/159
Patients at Risk	404	270	151	101	52	35	23	13	8	4	0	0	0

Abbildung 110: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	18/18	10/28	2/30	7/37	2/39	4/43	3/46	0/46	0/46	1/47	0/47	0/47
Patients at Risk	98	76	61	56	43	36	21	11	4	3	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	24/24	9/33	3/36	1/37	1/38	0/38	0/38	0/38	0/38	0/38	0/38	0/38
Patients at Risk	106	63	31	20	7	4	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 111: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	96/96	54/150	47/197	45/242	37/279	24/303	9/312	11/323	2/325	1/326	1/327	0/327
Patients at Risk	773	670	586	512	418	326	227	135	76	38	9	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	152/152	67/219	22/241	18/259	10/269	3/272	1/273	2/275	0/275	0/275	0/275	0/275
Patients at Risk	738	498	267	189	108	72	48	25	15	5	1	0	0

Abbildung 112: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	98/98	56/154	42/196	47/243	33/276	23/299	10/309	10/319	1/320	2/322	1/323	0/323
Patients at Risk	740	633	543	473	382	295	196	115	62	30	5	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	153/153	66/219	24/243	16/259	8/267	3/270	0/270	1/271	0/271	0/271	0/271	0/271
Patients at Risk	689	446	232	154	81	54	32	16	12	4	1	0	0

Abbildung 113: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	16/16	8/24	7/31	5/36	6/42	5/47	2/49	1/50	1/51	0/51	0/51	0/51
Patients at Risk	131	113	104	95	79	67	52	31	18	11	4	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	23/23	10/33	1/34	3/37	3/40	0/40	1/41	1/42	0/42	0/42	0/42	0/42
Patients at Risk	155	115	66	55	34	22	17	10	4	1	0	0	0

Abbildung 114: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

4.3.1.3.2.14 Endpunkt "Schwerwiegende Unerwünschter Ereignisse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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][c] p-Wert**	**OR [95 % KI][d] p-Wert**	**ARR [95 % KI][c] p-Wert**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL							
Europa[b]	464	29 (6,3)	446	68 (15,2)	0,41 [0,27; 0,62] p < 0,0001	0,37 [0,24; 0,59] p < 0,0001	-0,09 [-0,13; -0,05] p < 0,0001
Nicht-Europa	407	51 (12,5)	398	63 (15,8)	0,57 [0,37; 0,89] p = 0,01	0,54 [0,33; 0,88] p = 0,01	-0,05 [-0,09; -0,01] p = 0,01
Interaktionstest					p = 0,27	p = 0,29	p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
d: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-205: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	45 (6,1)	689	106 (15,4)	0,40 [0,28; 0,55] p < 0,0001	0,36 [0,25; 0,51] p < 0,0001	-0,09 [-0,13; -0,06] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	12 (9,2)	155	10 (6,5)	1,42 [0,63; 3,18] p = 0,39	1,46 [0,61; 3,50] p = 0,39	0,03 [-0,04; 0,09] p = 0,40
Interaktionstest					p = 0,004	p = 0,004	p = 0,0008

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa vs. Nicht Europa)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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][c] p-Wert**	**OR [95 % KI][d] p-Wert**	**ARR [95 % KI][c] p-Wert**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL							
Europa[b]	464	60 (12,9)	446	104 (23,3)	0,56 [0,42; 0,74] p < 0,0001	0,49 [0,35; 0,69] p < 0,0001	-0,10 [-0,15; -0,05] p < 0,0001
Nicht-Europa	407	51 (12,5)	398	63 (15,8)	0,79 [0,56; 1,12] p = 0,18	0,76 [0,51; 1,13] p = 0,18	-0,03 [-0,08; 0,02] p = 0,18
Interaktionstest					p = 0,12	p = 0,10	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: einschließlich Russland und Israel
c: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
d: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-207: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	91 (12,3)	689	150 (21,8)	0,57 [0,45; 0,72] p < 0,0001	0,50 [0,38; 0,67] p < 0,0001	-0,09 [-0,13; -0,06] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	20 (15,3)	155	17 (11,0)	1,39 [0,76; 2,55] p = 0,28	1,46 [0,73; 2,93] p = 0,28	0,04 [-0,04; 0,12] p = 0,29
Interaktionstest					p = 0,006	p = 0,005	p = 0,002

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	238 (32,2)	689	200 (29,0)	1,11 [0,95; 1,30] p = 0,20	1,16 [0,93; 1,45] p = 0,20	0,03 [-0,02; 0,08] p = 0,20
Knochen-metastasen Nein	131	41 (31,3)	155	26 (16,8)	1,87 [1,21; 2,88] p = 0,005	2,26 [1,29; 3,96] p = 0,004	0,15 [0,05; 0,24] p = 0,004
Interaktionstest					p = 0,03	p = 0,03	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-209: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse									
PREVAIL									
Knochen-metastasen Ja	740	238 (32,2)	980,0	24,3 [20,9; 28,3]	689	200 (29,0)	424,7	47,1 [39,9; 55,6]	0,52 [0,41; 0,65] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	41 (31,3)	200,1	20,5 [13,4; 31,3]	155	26 (16,8)	116,8	22,3 [13,0; 37,9]	0,92 [0,47; 1,82] p = 0,81
Interaktionstest									p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“ 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**
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	238 (32,2)	28,8 [28,3; n.e.]	689	200 (29,0)	16,4 [14,5; n.e.]	0,55 [0,45; 0,67] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	41 (31,3)	n.e. [n.e.; n.e.]	155	26 (16,8)	n.e. [23,3; n.e.]	1,20 [0,73; 1,99] p = 0,47
Interaktionstest[b]							p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	29/29	32/61	29/90	24/114	16/130	15/145	8/153	8/161	0/161	1/162	0/162	0/162
Patients at Risk	464	427	369	326	272	227	155	82	41	18	2	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	69/69	35/104	12/116	6/122	10/132	3/135	1/136	0/136	0/136	0/136	0/136	0/136
Patients at Risk	446	313	173	121	68	40	28	14	9	4	0	0	0

Abbildung 115: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	28/28	23/51	15/66	13/79	20/99	9/108	5/113	1/114	2/116	1/117	0/117	0/117
Patients at Risk	407	371	332	294	250	189	136	92	61	34	11	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	49/49	14/63	9/72	9/81	3/84	2/86	3/89	1/90	0/90	0/90	0/90	0/90
Patients at Risk	398	295	167	120	71	47	29	15	10	2	2	0	0

Abbildung 116: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Nicht-Europa)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“

Abbildung 117: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“

Abbildung 118: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse“

4.3.1.3.2.15 Endpunkt "Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-211: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL							
Deutschland	41	0 (0,0)	42	8 (19,0)	0,06 [0,00; 1,01] p = 0,05[d]	0,05 [0,00; 0,88] p = 0,04[d]	-0,19 [-0,31; -0,07] p = 0,002[d]
Europa	423	11 (2,6)	404	52 (12,9)	0,20 [0,11; 0,38] p < 0,00001[d]	0,18 [0,09; 0,35] p < 0,00001[d]	-0,10 [-0,14; -0,07] p < 0,00001
Interaktionstest					p = 0,41[d]	p = 0,39[d]	p = 0,18[d]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
d: Berechnet mittels Review Manager, Version 5.3 [Deeks 2010]
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7[b]	413	10 (2,4)	385	62 (16,1)	0,15 [0,08; 0,29] p < 0,0001	0,13 [0,07; 0,26] p < 0,0001	-0,14 [-0,18; -0,10] p < 0,0001
Gleason-Score ≥ 8[c]	424	15 (3,5)	422	50 (11,8)	0,30 [0,17; 0,52] p < 0,0001	0,27 [0,15; 0,49] p < 0,0001	-0,08 [-0,12;-0,06] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,12	p = 0,11	p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-213: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL							
Ja[b]	98	4 (4,1)	106	22 (20,8)	0,20 [0,07; 0,55] p = 0,002	0,16 [0,05; 0,49] p = 0,001	-0,17 [-0,25; -0,08] p = 0,0002
Nein[c]	773	22 (2,8)	738	94 (12,7)	0,22 [0,14; 0,35] p < 0,0001	0,20 [0,13; 0,32] p < 0,0001	-0,10 [-0,13; -0,07] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,82	p = 0,73	p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zu Studienbeginn: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	23 (3,1)	689	105 (15,2)	0,20 [0,13; 0,32] p < 0,0001	0,18 [0,11; 0,28] p < 0,0001	-0,12 [-0,15; -0,09] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	3 (2,3)	155	11 (7,1)	0,32 [0,09; 1,13] p = 0,08	0,31 [0,08; 1,12] p = 0,07	-0,05 [-0,10; -0,0002] p = 0,05
Interaktionstest					p = 0,50	p = 0,44	p = 0,01

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-215: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland vs. Europa)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL							
Deutschland	41	1 (2,4)	42	12 (28,6)	0,09 [0,01; 0,63] p = 0,02	0,06 [0,008; 0,51] p = 0,01	-0,26 [-0,41; -0,12] p = 0,0004
Europa	423	30 (7,1)	404	80 (19,8)	0,36 [0,24; 0,53] p < 0,0001	0,31 [0,20; 0,48] p < 0,0001	-0,13 [-0,17; -0,08] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,17	p = 0,14	p = 0,08

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
d: Berechnet mittels Review Manager, Version 5.3 [Deeks 2010]
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7[b]	413	20 (4,8)	385	82 (21,3)	0,23 [0,14; 0,36] p < 0,0001	0,19 [0,11; 0,31] p < 0,0001	-0,17 [-0,21; -0,12] p < 0,0001
Gleason-Score ≥ 8[c]	424	34 (8,0)	422	82 (19,4)	0,41 [0,28; 0,60] p < 0,0001	0,36 [0,24; 0,55] p < 0,0001	-0,11 [-0,16;-0,07] p < 0,0001
Interaktionstest					p = 0,05	p = 0,05	p = 0,13

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-217: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	49 (6,6)	689	157 (22,8)	0,29 [0,22; 0,39] p < 0,0001	0,24 [0,17; 0,34] p < 0,0001	-0,16 [-0,20; -0,13] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	6 (4,6)	155	14 (9,0)	0,51 [0,20; 1,28] p = 0,15	0,48 [0,18; 1,30] p = 0,15	-0,04 [-0,10; 0,01] p = 0,13
Interaktionstest					p = 0,26	p = 0,19	p = 0,0007

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-218: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7[b]	413	66 (16,0)	385	105 (27,3)	0,59 [0,45; 0,77] p = 0,0001	0,51 [0,36; 0,72] p = 0,0001	-0,11 [-0,17; -0,06] p < 0,0001
Gleason-Score ≥ 8[c]	424	76 (17,9)	422	101 (23,9)	0,75 [0,57; 0,98] p = 0,03	0,69 [0,50; 0,97] p = 0,03	-0,06 [-0,12;-0,005] p = 0,03
Interaktionstest					p = 0,21	p = 0,20	p = 0,19

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-219: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Knochen-metastasen Ja	740	138 (18,6)	689	198 (28,7)	0,65 [0,54; 0,79] p < 0,0001	0,57 [0,44; 0,73] p < 0,0001	-0,10 [-0,14; -0,06] p < 0,0001
Knochen-metastasen Nein	131	10 (7,6)	155	18 (11,6)	0,66 [0,32; 1,37] p = 0,26	0,63 [0,28; 1,42] p = 0,26	-0,04 [-0,11; 0,03] p = 0,25
Interaktionstest					p = 0,97	p = 0,82	p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 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**
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse							
PREVAIL							
Gleason-Score ≤ 7	414	66 (15,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	385	105 (27,3)	n.e. [16,20; n.e.]	0,29 [0,21; 0,40] p < 0,0001
Gleason-Score ≥ 8	424	76 (17,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	423	101 (23,9)	n.e. [18,66; n.e.]	0,42 [0,31; 0,58] p < 0,0001
Interaktionstest[b]							p = 0,15

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	0/0	1/1	2/3	3/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
Patients at Risk	41	40	35	32	25	22	12	3	0	0	0	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	8/8	4/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
Patients at Risk	42	27	10	6	5	4	4	0	0	0	0	0	0

Abbildung 119: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Deutschland)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	11/11	19/30	9/39	11/50	11/61	7/68	7/75	3/78	1/79	0/79	0/79	0/79
Patients at Risk	423	403	363	340	295	246	179	101	59	27	3	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	53/53	28/81	13/94	5/99	3/102	6/108	1/109	0/109	0/109	0/109	0/109	0/109
Patients at Risk	404	300	178	125	72	49	31	20	11	5	0	0	0

Abbildung 120: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Region (Europa)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	10/10	10/20	10/30	11/41	10/51	4/55	8/63	2/65	1/66	0/66	0/66	0/66
Patients at Risk	413	395	372	348	298	247	182	116	74	44	10	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	62/62	20/82	9/91	5/96	4/100	4/104	0/104	1/105	0/105	0/105	0/105	0/105
Patients at Risk	385	281	166	121	73	49	28	19	9	4	0	0	0

Abbildung 121: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≤ 7)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	15/15	19/34	11/45	10/55	11/66	6/72	2/74	1/75	0/75	1/76	0/76	0/76
Patients at Risk	424	401	357	326	279	226	161	91	57	28	7	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	51/51	32/83	6/89	6/95	1/96	3/99	2/101	0/101	0/101	0/101	0/101	0/101
Patients at Risk	422	315	177	127	79	53	34	14	10	4	2	0	0

Abbildung 122: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „*Gleason-Score* (≥ 8)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	4/4	5/9	1/10	2/12	2/14	1/15	2/17	0/17	0/17	0/17	0/17	0/17
Patients at Risk	98	85	73	68	58	45	31	19	11	8	2	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	22/22	7/29	3/32	0/32	1/33	1/34	0/34	0/34	0/34	0/34	0/34	0/34
Patients at Risk	106	67	32	20	9	5	2	2	1	0	0	0	0

Abbildung 123: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	22/22	24/46	21/67	20/87	22/109	9/118	8/126	3/129	1/130	1/131	0/131	0/131
Patients at Risk	773	743	684	632	543	447	327	200	130	67	17	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	95/95	48/143	14/157	11/168	4/172	6/178	3/181	1/182	0/182	0/182	0/182	0/182
Patients at Risk	738	557	330	240	149	101	64	34	21	8	2	0	0

Abbildung 124: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	23/23	26/49	21/70	20/90	23/113	10/123	10/133	3/136	1/137	1/138	0/138	0/138
Patients at Risk	740	704	637	584	502	403	282	172	110	54	13	3	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	106/106	52/158	16/174	10/184	5/189	6/195	2/197	1/198	0/198	0/198	0/198	0/198
Patients at Risk	689	498	285	197	116	80	47	23	16	5	1	0	0

Abbildung 125: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Ja)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	3/6	1/7	2/9	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Patients at Risk	131	124	120	116	99	89	76	47	31	21	6	0	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	11/11	3/14	1/15	1/16	0/16	1/17	1/18	0/18	0/18	0/18	0/18	0/18
Patients at Risk	155	126	77	63	42	26	19	13	6	3	1	0	0

Abbildung 126: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Knochenmetastasen (Nein)“ für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

4.3.1.3.2.16 Endpunkt "Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse" - Subgruppenanalysen zur Studienpopulation – RCT

Tabelle 4-221: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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**
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	6 (1,1)	552	2 (0,4)	2,99 [0,61; 14,75] p = 0,18	3,01 [0,61; 14,98] p = 0,18	0,01 [-0,00; 0,02] p = 0,16
≥ 75 Jahre	317	2 (0,6)	292	6 (2,1)	0,31 [0,06; 1,51] p = 0,15	0,30 [0,06; 1,51] p = 0,15	-0,01 [-0,03; 0,00] p = 0,13
Interaktionstest					p = 0,05	p = 0,05	p = 0,05

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-90 Tage)

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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage							
PREVAIL							
Ja[b]	98	5 (5,1)	106	2 (1,9)	2,70 [0,54; 13,62] p = 0,23	2,80 [0,53; 14,76] p = 0,23	0,03 [-0,02; 0,08] p = 0,21
Nein[c]	773	3 (0,4)	738	6 (0,8)	0,48 [0,12; 1,90] p = 0,29	0,48 [0,12; 1,91] p = 0,29	-0,004 [-0,01; 0,004] p = 0,29
Interaktionstest					p = 0,11	p = 0,11	p = 0,16

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-223: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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**
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	9 (1,6)	552	6 (1,1)	1,50 [0,54; 4,17] p = 0,44	1,50 [0,53; 4,25] p = 0,44	0,01 [-0,01; 0,02] p = 0,44
≥ 75 Jahre	317	7 (2,2)	292	15 (5,1)	0,43 [0,18; 1,04] p = 0,06	0,42 [0,17; 1,04] p = 0,06	-0,03 [-0,06; 0,00] p = 0,06
Interaktionstest					p = 0,07	p = 0,07	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse 1-180 Tage)

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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage							
PREVAIL							
Ja[b]	98	7 (7,1)	106	4 (3,8)	1,89 [0,57; 6,27] p = 0,30	1,96 [0,56; 6,92] p = 0,29	0,03 [-0,03; 0,10] p = 0,29
Nein[c]	773	9 (1,2)	738	17 (2,3)	0,51 [0,23; 1,13] p = 0,10	0,50 [0,22; 1,13] p = 0,09	-0,01 [-0,02; 0,002] p = 0,09
Interaktionstest					p = 0,07	p = 0,07	p = 0,17

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-225: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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**
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	20 (3,6)	552	9 (1,6)	2,21 [1,02; 4,82] p = 0,05	2,26 [1,02; 5,01] p = 0,04	0,02 [0,00; 0,04] p = 0,04
≥ 75 Jahre	317	17 (5,4)	292	23 (7,9)	0,68 [0,37; 1,25] p = 0,21	0,66 [0,35; 1,27] p = 0,21	-0,03 [-0,06; 0,01] p = 0,21
Interaktionstest					p = 0,02	p = 0,02	p = 0,04

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
c: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dichotome Analyse zum Zeitpunkt der finalen 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][d] p-Wert**	**OR [95 % KI][e] p-Wert**	**ARR [95 % KI][d] p-Wert**
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse							
PREVAIL							
Ja[b]	98	10 (10,2)	106	5 (4,7)	2,16 [0,77; 6,11] p = 0,15	2,30 [0,76; 6,97] p = 0,14	0,05 [-0,02; 0,13] p = 0,14
Nein[c]	773	27 (3,5)	738	27 (3,7)	0,96 [0,57; 1,61] p = 0,86	0,95 [0,55; 1,64] p = 0,86	-0,002 [-0,02; 0,02] p = 0,86
Interaktionstest					p = 0,17	p = 0,16	p = 0,14

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Ja
c: Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings: Nein
d: Basierend auf einem Proc Genmod Modell mit Binomialverteilung
e: Basierend auf einem Proc Logistic Modell
ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; OR: *Odds Ratio*; RR: Relatives Risiko
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-227: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)

Endpunkt Studie	**Enzalutamid**				**Vergleichsgruppe**				**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Patienten-jahre**	**Anzahl Patienten pro 100 Patienten-jahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI] p-Wert**
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse									
PREVAIL									
< 75 Jahre	554	20 (3,6)	745,3	2,7 [1,1; 6,3]	552	9 (1,6)	354,8	2,5 [0,7; 9,1]	1,06 [0,23; 4,92] p = 0,94
≥ 75 Jahre	317	17 (5,4)	434,8	3,9 [1,9; 8,1]	292	23 (7,9)	186,7	12,3 [6,6; 23,0]	0,32 [0,12; 0,83] p = 0,02
Interaktionstest									p = 0,20

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Ereignisrate pro 100 Patientenjahre = (Anzahl Patienten mit einem Ereignis/Patientenjahre) x 100
CTCAE: *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* KI: Konfidenzintervall
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“ 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**
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse							
PREVAIL							
< 75 Jahre	554	20 (3,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	552	9 (1,6)	n.e. [n.e.; n.e.]	1,14 [0,50; 2,56] p = 0,76
≥ 75 Jahre	317	17 (5,4)	n.e. [n.e.; n.e.]	292	23 (7,9)	n.e. [n.e.; n.e.]	0,34 [0,18; 0,65] p = 0,001
Interaktionstest [b]							p = 0,02

a: Anzahl Patienten in der Auswertung
b: Basierend auf einem Cox Regressions Modell
KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht
Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse der *Safety*-Population.

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	3/9	3/12	2/14	2/16	1/17	1/18	2/20	0/20	0/20	0/20	0/20
Patients at Risk	554	534	496	452	390	316	231	134	80	45	12	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	4/6	2/8	0/8	1/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9	0/9
Patients at Risk	552	436	241	169	111	76	49	23	16	6	2	0	0

Abbildung 127: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (< 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	5/7	2/9	1/10	3/13	2/15	1/16	1/17	0/17	0/17	0/17	0/17
Patients at Risk	317	307	279	257	224	188	131	89	63	30	8	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	9/15	4/19	3/22	1/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23	0/23
Patients at Risk	292	233	139	102	50	32	20	13	6	2	0	0	0

Abbildung 128: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Alter (≥ 75 Jahre)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	5/5	2/7	0/7	0/7	0/7	0/7	2/9	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Patients at Risk	98	86	76	68	59	46	31	20	12	8	2	1	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	2/2	2/4	0/4	0/4	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Patients at Risk	106	76	34	22	9	5	2	2	1	0	0	0	0

Abbildung 129: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Ja)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

Enzalutamide 160 mg													
Event/Cum. Events	0/0	3/3	6/9	5/14	3/17	5/22	3/25	0/25	2/27	0/27	0/27	0/27	0/27
Patients at Risk	773	755	699	641	555	458	331	203	131	67	18	2	0
Placebo													
Event/Cum. Events	0/0	6/6	11/17	6/23	3/26	1/27	0/27	0/27	0/27	0/27	0/27	0/27	0/27
Patients at Risk	738	593	346	249	152	103	67	34	21	8	2	0	0

Abbildung 130: Kaplan-Meier Kurve für Subgruppenanalyse zur Studienpopulation nach „Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (Nein)“ für den Endpunkt „Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse“

4.3.1.3.2.17 Im Studienbericht dargestellte a priori definierte Subgruppenanalysen

4.3.1.3.2.17.1 Endpunkt „Gesamtüberleben“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden bei der Auswertung der Studie zusätzlich zu den im vorherigen Abschnitt bereits berichteten Subgruppenmerkmalen (Abschnitt 4.3.1.3.2.2) die prädefinierten Effektmodifikatoren „*Baseline ECOG performance status*“, „Alter“, „Region“, „*Gleason-Score* bei Diagnose“, „Progressionsart zu Studienbeginn“, „Viszerale Erkrankung“, „PSA-Wert zu Studienbeginn“, „LDH-Wert zu Studienbeginn“ sowie „Hämoglobin Wert zu Studienbeginn“ auf ihren Einfluss auf das Gesamtergebnis hin untersucht. In Abbildung 131 findet sich eine Übersicht über alle im Rahmen der Studie für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ durchgeführten Subgruppenanalysen mit Angaben zur Anzahl der Patienten, dem medianen Gesamtüberleben und der *Hazard Ratio* für die jeweiligen Kategorien der Subgruppen. Zusätzlich werden die berichteten Einzelergebnisse aus dem Studienbericht dargestellt.

Subgroup	Number of Patients Enzalutamide / Placebo	Overall Survival Median (mo) Enzalutamide / Placebo	Hazard Ratio for Death (95% CI)
All Patients	872 / 845	32.4 / 30.2	0.71 (0.60-0.84)
ECOG Performance Status at Baseline=0	584 / 585	32.4 / NYR	0.70 (0.56-0.87)
ECOG Performance Status at Baseline=1	288 / 260	27.9 / 26.9	0.69 (0.53-0.90)
Age < 75	555 / 553	31.5 / NYR	0.77 (0.62-0.96)
Age >=75	317 / 292	32.4 / 25.1	0.60 (0.47-0.79)
Geographic Region – North America	218 / 208	32.4 / NYR	0.83 (0.60-1.16)
Geographic Region - Europe	465 / 446	NYR / 28.0	0.68 (0.54-0.86)
Geographic Region - Rest of the World	189 / 191	NYR / 28.7	0.62 (0.42-0.92)
Total Gleason Score at Diagnosis <= 7	414 / 385	NYR / 30.0	0.66 (0.51-0.85)
Total Gleason Score at Diagnosis >= 8	424 / 423	31.5 / 30.2	0.77 (0.60-0.97)
Type of Progression at Study Entry– PSA Progression Only	375 / 369	NYR / NYR	0.60 (0.45-0.82)
Type of Progression at Study Entry – Radiographic Progression with or without PSA Progression	475 / 451	30.1 / 27.3	0.75 (0.61-0.92)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening – Yes	98 / 106	27.8 / 22.8	0.82 (0.55-1.23)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening - No	774 / 739	NYR / 30.2	0.69 (0.57-0.83)
Baseline PSA Value (ng/mL) <= Median (49.60)	420 / 440	NYR / NYR	0.78 (0.58-1.05)
Baseline PSA Value (ng/mL) > Median (49.60)	452 / 404	28.0 / 23.0	0.61 (0.49-0.75)
Baseline Lactate Dehydrogenase Value (U/L) <= Median (185)	443 / 423	NYR / NYR	0.57 (0.43-0.76)
Baseline Lactate Dehydrogenase Value (U/L) > Median (185)	428 / 421	30.1 / 26.0	0.80 (0.65-0.99)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) <= Median (130)	455 / 416	28.4 / 24.5	0.69 (0.55-0.85)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) > Median (130)	417 / 429	NYR / NYR	0.68 (0.52-0.91)

Abbildung 131: Forest-Plot der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.2.1.4 (Page 1 of 10)
Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis
(Intent-to-Treat Population)

Duration of Overall Survival (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=872)	Placebo (N=845)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
ECOG Performance Status=0 at Baseline			
n	584	585	
Events	136 (23.3%)	179 (30.6%)	
Censored	448 (76.7%)	406 (69.4%)	
25th Percentile	23.1	19.0	
Median (95% CI)	32.4 (31.5, NYR)	NYR (30.2, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.696 (0.557, 0.870)
ECOG Performance Status=1 at Baseline			
n	288	260	
Events	105 (36.5%)	120 (46.2%)	
Censored	183 (63.5%)	140 (53.8%)	
25th Percentile	17.8	12.2	
Median (95% CI)	27.9 (26.2, NYR)	26.9 (22.5, 28.0)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.689 (0.530, 0.896)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have died at the analysis date are censored at date last known alive or the analysis cutoff date, whichever occurred first.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 132: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*ECOG Performance Status*) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.2.1.4 (Page 2 of 10)
Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis
(Intent-to-Treat Population)

Duration of Overall Survival (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=872)	Placebo (N=845)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Age < 75			
n	555	553	
Events	141 (25.4%)	170 (30.7%)	
Censored	414 (74.6%)	383 (69.3%)	
25th Percentile	22.7	18.7	
Median (95% CI)	31.5 (30.1, NYR)	NYR (30.0, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.770 (0.616, 0.963)
Age >= 75			
n	317	292	
Events	100 (31.5%)	129 (44.2%)	
Censored	217 (68.5%)	163 (55.8%)	
25th Percentile	19.6	14.0	
Median (95% CI)	32.4 (27.7, NYR)	25.1 (22.6, 28.0)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.605 (0.465, 0.786)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have died at the analysis date are censored at date last known alive or the analysis cutoff date, whichever occurred first.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 133: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Table 14.2.1.4 (Page 3 of 10)
Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis
(Intent-to-Treat Population)

Duration of Overall Survival (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=872)	Placebo (N=845)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Geographic Region – North America			
n	218	208	
Events	67 (30.7%)	71 (34.1%)	
Censored	151 (69.3%)	137 (65.9%)	
25th Percentile	22.5	17.8	
Median (95% CI)	32.4 (30.1, NYR)	NYR (28.0, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.831 (0.595, 1.161)
Geographic Region – Europe			
n	465	446	
Events	132 (28.4%)	167 (37.4%)	
Censored	333 (71.6%)	279 (62.6%)	
25th Percentile	21.1	16.9	
Median (95% CI)	NYR (27.9, NYR)	28.0 (24.5, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.684 (0.544, 0.859)
Geographic Region – Rest of the World			
n	189	191	
Events	42 (22.2%)	61 (31.9%)	
Censored	147 (77.8%)	130 (68.1%)	
25th Percentile	22.1	17.4	
Median (95% CI)	NYR (NYR, NYR)	28.7 (26.5, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.619 (0.418, 0.918)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have died at the analysis date are censored at date last known alive or the analysis cutoff date, whichever occurred first.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 134: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.2.1.4 (Page 5 of 10)
Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis
(Intent-to-Treat Population)

Duration of Overall Survival (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=872)	Placebo (N=845)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Total Gleason Score at Diagnosis <= 7			
n	414	385	
Events	109 (26.3%)	133 (34.5%)	
Censored	305 (73.7%)	252 (65.5%)	
25th Percentile	22.1	17.3	
Median (95% CI)	NYR (30.1, NYR)	30.0 (27.3, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.660 (0.512, 0.850)
Total Gleason Score at Diagnosis >= 8			
n	424	423	
Events	122 (28.8%)	150 (35.5%)	
Censored	302 (71.2%)	273 (64.5%)	
25th Percentile	22.2	17.2	
Median (95% CI)	31.5 (28.1, 32.4)	30.2 (27.3, NYR)	
75th Percentile	32.4	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.766 (0.603, 0.973)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have died at the analysis date are censored at date last known alive or the analysis cutoff date, whichever occurred first.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 135: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Gleason-Score*) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.2.1.4 (Page 6 of 10)
Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis
(Intent-to-Treat Population)

Duration of Overall Survival (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=872)	Placebo (N=845)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Type of Progression at Study Entry– PSA Progression Only			
n	375	369	
Events	72 (19.2%)	106 (28.7%)	
Censored	303 (80.8%)	263 (71.3%)	
25th Percentile	26.2	19.4	
Median (95% CI)	NYR (NYR, NYR)	NYR (28.7, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.605 (0.448, 0.816)
Type of Progression at Study Entry – Radiographic Progression with or without PSA Progression			
n	475	451	
Events	166 (34.9%)	189 (41.9%)	
Censored	309 (65.1%)	262 (58.1%)	
25th Percentile	19.1	15.6	
Median (95% CI)	30.1 (27.8, NYR)	27.3 (25.1, 30.7)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.749 (0.608, 0.923)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have died at the analysis date are censored at date last known alive or the analysis cutoff date, whichever occurred first.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 136: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Progressionstyp zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.2.1.4 (Page 7 of 10)
Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis
(Intent-to-Treat Population)

Duration of Overall Survival (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=872)	Placebo (N=845)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening – Yes			
n	98	106	
Events	43 (43.9%)	52 (49.1%)	
Censored	55 (56.1%)	54 (50.9%)	
25th Percentile	16.9	11.0	
Median (95% CI)	27.8 (20.9, NYR)	22.8 (16.9, NYR)	
75th Percentile	32.4	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.822 (0.548, 1.233)
Visceral Disease (Lung and Liver) at Screening – No			
n	774	739	
Events	198 (25.6%)	247 (33.4%)	
Censored	576 (74.4%)	492 (66.6%)	
25th Percentile	22.5	18.0	
Median (95% CI)	NYR (31.5, NYR)	30.2 (28.0, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.692 (0.574, 0.834)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have died at the analysis date are censored at date last known alive or the analysis cutoff date, whichever occurred first.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 137: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Viszerale Erkrankung) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.2.1.4 (Page 8 of 10)
Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis
(Intent-to-Treat Population)

Duration of Overall Survival (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=872)	Placebo (N=845)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline PSA Value (ng/mL) <= Median (49.60)			
n	420	440	
Events	79 (18.8%)	101 (23.0%)	
Censored	341 (81.2%)	339 (77.0%)	
25th Percentile	26.5	23.0	
Median (95% CI)	NYR (31.5, NYR)	NYR (NYR, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.782 (0.583, 1.050)
Baseline PSA Value (ng/mL) > Median (49.60)			
n	452	404	
Events	162 (35.8%)	198 (49.0%)	
Censored	290 (64.2%)	206 (51.0%)	
25th Percentile	18.6	12.4	
Median (95% CI)	28.0 (27.0, NYR)	23.0 (21.1, 26.0)	
75th Percentile	32.4	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.608 (0.493, 0.748)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have died at the analysis date are censored at date last known alive or the analysis cutoff date, whichever occurred first.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 138: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.2.1.4 (Page 9 of 10)
Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis
(Intent-to-Treat Population)

Duration of Overall Survival (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=872)	Placebo (N=845)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline Lactate Dehydrogenase Value <= Median (185)			
n	443	423	
Events	77 (17.4%)	116 (27.4%)	
Censored	366 (82.6%)	307 (72.6%)	
25th Percentile	27.0	20.0	
Median (95% CI)	NYR (NYR, NYR)	NYR (30.2, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.571 (0.428, 0.762)
Baseline Lactate Dehydrogenase Value > Median (185)			
n	428	421	
Events	164 (38.3%)	183 (43.5%)	
Censored	264 (61.7%)	238 (56.5%)	
25th Percentile	16.6	13.7	
Median (95% CI)	30.1 (25.8, NYR)	26.0 (22.9, 30.7)	
75th Percentile	32.4	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.802 (0.649, 0.991)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have died at the analysis date are censored at date last known alive or the analysis cutoff date, whichever occurred first.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 139: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (LDH Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.2.1.4 (Page 10 of 10)
Duration of Overall Survival – Subgroup Analysis
(Intent-to-Treat Population)

Duration of Overall Survival (in Months) for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=872)	Placebo (N=845)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline Hemoglobin Value <= Median (130)			
n	455	416	
Events	158 (34.7%)	183 (44.0%)	
Censored	297 (65.3%)	233 (56.0%)	
25th Percentile	19.2	13.9	
Median (95% CI)	28.4 (27.0, NYR)	24.5 (22.5, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.685 (0.553, 0.848)
Baseline Hemoglobin Value > Median (130)			
n	417	429	
Events	83 (19.9%)	116 (27.0%)	
Censored	334 (80.1%)	313 (73.0%)	
25th Percentile	26.2	20.4	
Median (95% CI)	NYR (NYR, NYR)	NYR (30.0, NYR)	
75th Percentile	NYR	NYR	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.684 (0.516, 0.907)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have died at the analysis date are censored at date last known alive or the analysis cutoff date, whichever occurred first.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.1.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 140: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Hämoglobin Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“

4.3.1.3.2.17.2 Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ wurden bei der Auswertung der Studie zusätzlich zu den im vorherigen Abschnitt bereits berichteten Subgruppenmerkmalen (Abschnitt 4.3.1.3.2.3) die prädefinierten Effektmodifikatoren „*Baseline ECOG performance status*“, „Alter“, „Region“, „*Gleason-Score* bei Diagnose“, „Progressionsart zu Studienbeginn“, „Viszerale Erkrankung“, „PSA-Wert zu Studienbeginn“, „LDH-Wert zu Studienbeginn“, „Hämoglobin Wert zu Studienbeginn“ sowie „Bisphosphonat oder Denosumab Gebrauch zu Studienbeginn“ auf ihren Einfluss auf das Gesamtergebnis hin untersucht. In Abbildung 141 findet sich eine Übersicht über alle im Rahmen der Studie für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ durchgeführten Subgruppenanalysen mit Angaben zur Anzahl der Patienten, dem medianen Gesamtüberleben und der *Hazard Ratio* für die jeweiligen Kategorien der Subgruppen. Zusätzlich werden die berichteten Einzelergebnisse aus dem Studienbericht dargestellt.

Subgroup	Number of Patients Enzalutamide / Placebo	rPFS Median (mo) Enzalutamide / Placebo	Hazard Ratio for rPFS (95% CI)
All Patients	832 / 801	NYR / 3.9	0.19 (0.15-0.23)
ECOG Performance Status at Baseline=0	557 / 549	NYR / 3.7	0.15 (0.11-0.20)
ECOG Performance Status at Baseline=1	275 / 252	14.1 / 4.0	0.27 (0.19-0.37)
Age < 75	529 / 517	NYR / 4.6	0.20 (0.15-0.26)
Age >=75	303 / 284	NYR / 3.7	0.17 (0.12-0.24)
Geographic Region – North America	214 / 204	NYR / 4.8	0.17 (0.12-0.25)
Geographic Region - Europe	456 / 435	13.8 / 3.8	0.21 (0.15-0.28)
Geographic Region - Rest of the World	162 / 162	NYR / 3.7	0.14 (0.08-0.25)
Total Gleason Score at Diagnosis <= 7	401 / 370	14.1 / 5.3	0.16 (0.11-0.22)
Total Gleason Score at Diagnosis >= 8	399 / 394	NYR / 3.7	0.23 (0.17-0.31)
Type of Progression at Study Entry– PSA Progression Only	348 / 341	NYR / 5.6	0.16 (0.11-0.24)
Type of Progression at Study Entry – Radiographic Progression with or without PSA Progression	464 / 435	14.1 / 3.7	0.18 (0.14-0.24)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening – Yes	97 / 101	NYR / 3.6	0.28 (0.16-0.49)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening - No	735 / 700	14.1 / 4.0	0.17 (0.14-0.22)
Baseline PSA Value (ng/mL) <= Median (51.10)	395 / 411	NYR / 5.5	0.16 (0.11-0.23)
Baseline PSA Value (ng/mL) > Median (51.10)	437 / 389	13.8 / 3.6	0.18 (0.14-0.24)
Baseline LDH Value (U/L) <= Median (185)	427 / 402	14.1 / 4.0	0.14 (0.10-0.20)
Baseline LDH Value (U/L) > Median (185)	404 / 398	NYR / 3.8	0.23 (0.17-0.31)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) <= Median (130)	429 / 388	14.1 / 3.7	0.24 (0.18-0.31)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) > Median (130)	403 / 413	NYR / 5.3	0.13 (0.09-0.19)
Baseline Bisphosphonate or Denosumab Use - Yes	215 / 222	13.8 / 5.6	0.27 (0.18-0.41)
Baseline Bisphosphonate or Denosumab Use - No	617 / 579	NYR / 3.7	0.16 (0.12-0.21)

Abbildung 141: Forest-Plot der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Table 14.2.2.4 (Page 1 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
ECOG Performance Status=0 at Baseline			
n	557	549	
Events	62 (11.1%)	211 (38.4%)	
Censored	495 (88.9%)	338 (61.6%)	
25th Percentile	10.9	1.9	
Median (95% CI)	NYR (13.8, NYR)	3.7 (3.6, 5.4)	
75th Percentile	NYR	8.5	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.146 (0.109, 0.196)
ECOG Performance Status=1 at Baseline			
n	275	252	
Events	56 (20.4%)	110 (43.7%)	
Censored	219 (79.6%)	142 (56.3%)	
25th Percentile	7.9	1.9	
Median (95% CI)	14.1 (12.3, NYR)	4.0 (3.7, 5.5)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.266 (0.190, 0.371)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 142: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*ECOG Performance Status*) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Table 14.2.2.4 (Page 2 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Age < 75			
n	529	517	
Events	75 (14.2%)	201 (38.9%)	
Censored	454 (85.8%)	316 (61.1%)	
25th Percentile	9.5	1.9	
Median (95% CI)	NYR (13.8, NYR)	4.6 (3.7, 5.5)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.197 (0.150, 0.259)
Age >= 75			
n	303	284	
Events	43 (14.2%)	120 (42.3%)	
Censored	260 (85.8%)	164 (57.7%)	
25th Percentile	11.0	1.9	
Median (95% CI)	NYR (12.3, NYR)	3.7 (3.6, 5.3)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.168 (0.117, 0.241)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 143: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Table 14.2.2.4 (Page 3 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Geographic Region – North America			
n	214	204	
Events	36 (16.8%)	99 (48.5%)	
Censored	178 (83.2%)	105 (51.5%)	
25th Percentile	11.0	1.9	
Median (95% CI)	NYR (14.1, NYR)	4.8 (3.7, 5.6)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.171 (0.115, 0.254)
Geographic Region – Europe			
n	456	435	
Events	62 (13.6%)	166 (38.2%)	
Censored	394 (86.4%)	269 (61.8%)	
25th Percentile	9.1	1.9	
Median (95% CI)	13.8 (12.3, NYR)	3.8 (3.6, 5.5)	
75th Percentile	NYR	11.0	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.207 (0.153, 0.280)
Geographic Region – Rest of the World			
n	162	162	
Events	20 (12.3%)	56 (34.6%)	
Censored	142 (87.7%)	106 (65.4%)	
25th Percentile	10.9	1.9	
Median (95% CI)	NYR (NYR, NYR)	3.7 (3.6, 5.4)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.143 (0.082, 0.249)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 144: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Table 14.2.2.4 (Page 5 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Total Gleason Score at Diagnosis <= 7			
n	401	370	
Events	52 (13.0%)	145 (39.2%)	
Censored	349 (87.0%)	225 (60.8%)	
25th Percentile	11.1	1.9	
Median (95% CI)	14.1 (13.8, NYR)	5.3 (3.7, 5.5)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.155 (0.111, 0.217)
Total Gleason Score at Diagnosis >= 8			
n	399	394	
Events	64 (16.0%)	162 (41.1%)	
Censored	335 (84.0%)	232 (58.9%)	
25th Percentile	8.2	1.9	
Median (95% CI)	NYR (11.0, NYR)	3.7 (3.6, 5.4)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.229 (0.170, 0.308)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 145: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (*Gleason-Score*) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Table 14.2.2.4 (Page 6 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Type of Progression at Study Entry – PSA Progression Only			
n	348	341	
Events	30 (8.6%)	113 (33.1%)	
Censored	318 (91.4%)	228 (66.9%)	
25th Percentile	13.8	2.3	
Median (95% CI)	NYR (13.8, NYR)	5.6 (3.8, 8.3)	
75th Percentile	NYR	11.1	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.158 (0.105, 0.238)
Type of Progression at Study Entry – Radiographic Progression with or without PSA Progression			
n	464	435	
Events	87 (18.8%)	202 (46.4%)	
Censored	377 (81.3%)	233 (53.6%)	
25th Percentile	8.2	1.9	
Median (95% CI)	14.1 (11.3, NYR)	3.7 (3.5, 3.9)	
75th Percentile	NYR	6.1	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.181 (0.139, 0.237)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 146: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Progressionstyp zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Table 14.2.2.4 (Page 7 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening – Yes			
n	97	101	
Events	19 (19.6%)	47 (46.5%)	
Censored	78 (80.4%)	54 (53.5%)	
25th Percentile	5.4	1.9	
Median (95% CI)	NYR (10.9, NYR)	3.6 (3.3, 5.5)	
75th Percentile	NYR	8.2	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.283 (0.163, 0.490)
Visceral Disease (Lung and Liver) at Screening – No			
n	735	700	
Events	99 (13.5%)	274 (39.1%)	
Censored	636 (86.5%)	426 (60.9%)	
25th Percentile	10.8	1.9	
Median (95% CI)	14.1 (13.8, NYR)	4.0 (3.7, 5.4)	
75th Percentile	NYR	8.5	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.175 (0.138, 0.222)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 147: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Viszerale Erkrankung) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Table 14.2.2.4 (Page 8 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline PSA(ng/mL) Value <= Median (51.10)			
n	395	411	
Events	38 (9.6%)	147 (35.8%)	
Censored	357 (90.4%)	264 (64.2%)	
25th Percentile	11.5	2.9	
Median (95% CI)	NYR (NYR, NYR)	5.5 (4.8, 5.8)	
75th Percentile	NYR	11.0	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.159 (0.110, 0.229)
Baseline PSA (ng/mL) Value > Median (51.10)			
n	437	389	
Events	80 (18.3%)	174 (44.7%)	
Censored	357 (81.7%)	215 (55.3%)	
25th Percentile	8.2	1.8	
Median (95% CI)	13.8 (11.3, NYR)	3.6 (3.3, 3.7)	
75th Percentile	NYR	7.4	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.181 (0.137, 0.239)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 148: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (PSA Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Table 14.2.2.4 (Page 9 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline Lactate Dehydrogenase Value <= Median (185)			
n	427	402	
Events	50 (11.7%)	163 (40.5%)	
Censored	377 (88.3%)	239 (59.5%)	
25th Percentile	11.0	1.9	
Median (95% CI)	14.1 (13.8, NYR)	4.0 (3.7, 5.6)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.145 (0.104, 0.202)
Baseline Lactate Dehydrogenase Value > Median (185)			
n	404	398	
Events	68 (16.8%)	157 (39.4%)	
Censored	336 (83.2%)	241 (60.6%)	
25th Percentile	8.2	1.9	
Median (95% CI)	NYR (11.5, NYR)	3.8 (3.6, 5.4)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.232 (0.173, 0.311)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 149: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (LDH Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Table 14.2.2.4 (Page 10 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline Hemoglobin Value <= Median (130)			
n	429	388	
Events	76 (17.7%)	158 (40.7%)	
Censored	353 (82.3%)	230 (59.3%)	
25th Percentile	8.2	1.9	
Median (95% CI)	14.1 (12.3, NYR)	3.7 (3.5, 4.6)	
75th Percentile	NYR	11.0	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.235 (0.177, 0.312)
Baseline Hemoglobin Value > Median (130)			
n	403	413	
Events	42 (10.4%)	163 (39.5%)	
Censored	361 (89.6%)	250 (60.5%)	
25th Percentile	11.3	1.9	
Median (95% CI)	NYR (13.8, NYR)	5.3 (3.7, 5.5)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.131 (0.092, 0.186)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 150: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Hämoglobin Wert zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.2.2.4 (Page 11 of 11)
Duration of Radiographic Progression-free Survival (rPFS) - Subgroup Analysis
Based on Independent Central Review Assessment
(Intent-to-Treat Population)

Duration of rPFS (in Months) by Analysis Data cutoff for the Following Subgroups:	Enzalutamide 160 mg (N=832)	Placebo (N=801)	Treatment Comparison (Enzalutamide 160 mg vs. Placebo)
Baseline Bisphosphonate or Denosumab Use - Yes			
n	215	222	
Events	34 (15.8%)	78 (35.1%)	
Censored	181 (84.2%)	144 (64.9%)	
25th Percentile	9.0	3.3	
Median (95% CI)	13.8 (12.3, NYR)	5.6 (4.3, 8.3)	
75th Percentile	NYR	11.1	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.271 (0.180, 0.407)
Baseline Bisphosphonate or Denosumab Use - No			
n	617	579	
Events	84 (13.6%)	243 (42.0%)	
Censored	533 (86.4%)	336 (58.0%)	
25th Percentile	10.9	1.9	
Median (95% CI)	NYR (14.1, NYR)	3.7 (3.6, 4.2)	
75th Percentile	NYR	8.3	
Hazard Ratio (95% CI) [1]			0.160 (0.123, 0.207)

The analysis data cutoff date is 2012-05-06. Patients randomized after the data cut-off date are not included in the analysis.
NYR=Not yet reached.
Patients who were not known to have had an rPFS event at the time of analysis data cutoff are censored at date of last assessment showing no objective evidence of radiographic progression prior to scan modality change, new antineoplastic treatment, initiation of radiation therapy for prostate cancer, skeletal-related event, treatment discontinuation and two or more consecutive missed tumor assessments.
Forest plot for hazard ratio from all subgroups is provided in Figure 14.2.2.5.
Rest of the world includes in following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
[1]: Hazard ratio is based on an unstratified Cox regression model with treatment as the only covariate and is relative to placebo with < 1 favoring enzalutamide.

Abbildung 151: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Bisphosphonat oder Denosumab Gebrauch zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

4.3.1.3.2.17.3 Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE)“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“ wurden bei der Auswertung der Studie zusätzlich zu den im vorherigen Abschnitt bereits berichteten Subgruppenmerkmalen (Abschnitt 4.3.1.3.2.4) die prädefinierten Effektmodifikatoren „*Baseline ECOG performance status*“, „Alter“, „Region“, „*Gleason-Score* bei Diagnose“, „Progressionsart zu Studienbeginn“, „Viszerale Erkrankung“, „PSA-Wert zu Studienbeginn“, „LDH-Wert zu Studienbeginn“, „Hämoglobin Wert zu Studienbeginn“ sowie „Bisphosphonat oder Denosumab Gebrauch zu Studienbeginn“ auf ihren Einfluss auf das Gesamtergebnis hin untersucht. In Abbildung 152 findet sich eine Übersicht über alle im Rahmen der Studie für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“ durchgeführten Subgruppenanalysen mit Angaben zur Anzahl der Patienten, dem medianen Gesamtüberleben und der *Hazard Ratio* für die jeweiligen Kategorien der Subgruppen.

Subgroup	Number of Patients Enzalutamide / Placebo	Median (mo) Enzalutamide / Placebo	Hazard Ratio for Death (95% CI)
All Patients	872 / 845	31.1 / 31.3	0.72 (0.61-0.84)
ECOG Performance Status at Baseline=0	584 / 585	31.1 / NYR	0.77 (0.63-0.94)
ECOG Performance Status at Baseline=1	288 / 260	30.5 / 22.3	0.60 (0.45-0.80)
Age < 75	555 / 553	NYR / 26.4	0.72 (0.59-0.87)
Age >=75	317 / 292	31.1 / NYR	0.73 (0.54-0.98)
Geographic Region – North America	218 / 208	31.1 / 27.2	0.67 (0.49-0.91)
Geographic Region - Europe	465 / 446	29.5 / NYR	0.77 (0.62-0.97)
Geographic Region - Rest of the World	189 / 191	NYR / 23.9	0.66 (0.46-0.94)
Total Gleason Score at Diagnosis <= 7	414 / 385	31.1 / NYR	0.67 (0.53-0.86)
Total Gleason Score at Diagnosis >= 8	424 / 423	NYR / 28.1	0.77 (0.61-0.96)
Type of Progression at Study Entry– PSA Progression Only	375 / 369	NYR / 31.3	0.63 (0.49-0.82)
Type of Progression at Study Entry – Radiographic Progression with or without PSA Progression	475 / 451	29.5 / 26.4	0.79 (0.64-0.98)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening – Yes	98 / 106	29.5 / NYR	0.69 (0.43-1.11)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening - No	774 / 739	NYR / 28.1	0.72 (0.61-0.86)
Baseline PSA Value (ng/mL) <= Median (49.60)	420 / 440	NYR / 31.3	0.68 (0.54-0.87)
Baseline PSA Value (ng/mL) > Median (49.60)	452 / 404	29.5 / 22.1	0.71 (0.57-0.88)
Baseline LDH Value (U/L) <= Median (185)	443 / 423	31.1 / NYR	0.62 (0.49-0.79)
Baseline LDH Value (U/L) > Median (185)	428 / 421	27.8 / 26.4	0.80 (0.65-1.00)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) <= Median (130)	455 / 416	29.5 / 31.3	0.79 (0.63-0.99)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) > Median (130)	417 / 429	NYR / 28.1	0.63 (0.50-0.80)
Baseline Bisphosphonate or Denosumab Use - Yes	223 / 230	30.5 / NYR	0.71 (0.51-0.98)
Baseline Bisphosphonate or Denosumab Use - No	649 / 615	NYR / 27.2	0.71 (0.59-0.86)

Abbildung 152: Forest-Plot der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“

4.3.1.3.2.17.4 Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ wurden bei der Auswertung der Studie zusätzlich zu den im vorherigen Abschnitt bereits berichteten Subgruppenmerkmalen (Abschnitt 4.3.1.3.2.8) die prädefinierten Effektmodifikatoren „*Baseline ECOG performance status*“, „Alter“, „Region“, „*Gleason-Score* bei Diagnose“, „Progressionsart zu Studienbeginn“, „Viszerale Erkrankung“, „PSA-Wert zu Studienbeginn“, „LDH-Wert zu Studienbeginn“, „Hämoglobin Wert zu Studienbeginn“ sowie „Bisphosphonat oder Denosumab Gebrauch zu Studienbeginn“ auf ihren Einfluss auf das Gesamtergebnis hin untersucht. In Abbildung 153 findet sich eine Übersicht über alle im Rahmen der Studie für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ durchgeführten Subgruppenanalysen mit Angaben zur Anzahl der Patienten, dem medianen Gesamtüberleben und der *Hazard Ratio* für die jeweiligen Kategorien der Subgruppen.

Subgroup	Number of Patients Enzalutamide / Placebo	Median (mo) Enzalutamide / Placebo	Hazard Ratio for rPFS (95% CI)
All Patients	872 / 845	28.0 / 10.8	0.35 (0.30-0.40)
ECOG Performance Status at Baseline=0	584 / 585	28.0 / 11.2	0.35 (0.30-0.42)
ECOG Performance Status at Baseline=1	288 / 260	NYR / 10.2	0.34 (0.26-0.44)
Age < 75	555 / 553	24.7 / 9.4	0.36 (0.30-0.42)
Age >=75	317 / 292	NYR / 14.3	0.34 (0.25-0.44)
Geographic Region – North America	218 / 208	NYR / 13.6	0.39 (0.29-0.52)
Geographic Region - Europe	465 / 446	26.0 / 9.9	0.34 (0.28-0.41)
Geographic Region - Rest of the World	189 / 191	22.9 / 10.0	0.32 (0.24-0.44)
Total Gleason Score at Diagnosis <= 7	414 / 385	28.4 / 12.1	0.35 (0.29-0.44)
Total Gleason Score at Diagnosis >= 8	424 / 423	26.8 / 9.5	0.35 (0.29-0.43)
Type of Progression at Study Entry– PSA Progression Only	375 / 369	NYR / 12.9	0.31 (0.24-0.39)
Type of Progression at Study Entry – Radiographic Progression with or without PSA Progression	475 / 451	23.8 / 9.8	0.38 (0.32-0.46)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening – Yes	98 / 106	22.6 / 6.6	0.30 (0.20-0.45)
Visceral Disease (Lung and/or Liver) at Screening - No	774 / 739	28.4 / 11.6	0.36 (0.31-0.42)
Baseline PSA Value (ng/mL) <= Median (49.60)	420 / 440	28.4 / 14.0	0.37 (0.30-0.46)
Baseline PSA Value (ng/mL) > Median (49.60)	452 / 404	26.8 / 7.9	0.30 (0.24-0.36)
Baseline LDH Value (U/L) <= Median (185)	443 / 423	NYR / 11.3	0.29 (0.24-0.36)
Baseline LDH Value (U/L) > Median (185)	428 / 421	22.6 / 10.5	0.42 (0.34-0.51)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) <= Median (130)	455 / 416	26.8 / 9.5	0.35 (0.29-0.43)
Baseline Hemoglobin Value (g/L) > Median (130)	417 / 429	28.4 / 12.5	0.34 (0.27-0.41)
Baseline Bisphosphonate or Denosumab Use - Yes	223 / 230	25.7 / 12.2	0.42 (0.32-0.55)
Baseline Bisphosphonate or Denosumab Use - No	649 / 615	28.4 / 10.3	0.33 (0.28-0.39)

Abbildung 153: Forest-Plot der im CSR dargestellten Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

4.3.1.3.2.17.5 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurden bei der Auswertung der Studie zusätzlich zu den im vorherigen Abschnitt bereits berichteten Subgruppenmerkmalen (Abschnitt 4.3.1.3.2.11) die prädefinierten Effektmodifikatoren „Auswertungszeitraum“ „Alter“, „Region“, „BMI“ sowie „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“ auf ihren Einfluss auf das Gesamtergebnis hin untersucht. Im Folgenden werden die berichteten Einzelergebnisse aus dem Studienbericht dargestellt.

Table 14.3.1.2.7 (Page 1 of 83)
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term By Treatment Day of Onset Cut Point: 1 - 90 Days, 1 - 180 Days, 1 - 365 Days and Total
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=871)				Placebo (N=844)			
	1 - 90	1 - 180	1 - 365	Total	1 - 90	1 - 180	1 - 365	Total
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	720 (82.7%)	791 (90.8%)	833 (95.6%)	844 (96.9%)	718 (85.1%)	768 (91.0%)	784 (92.9%)	787 (93.2%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	21 (2.4%)	36 (4.1%)	63 (7.2%)	87 (10.0%)	47 (5.6%)	67 (7.9%)	80 (9.5%)	86 (10.2%)
ABDOMINAL LYMPHADENOPATHY	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ANAEMIA	12 (1.4%)	27 (3.1%)	46 (5.3%)	66 (7.6%)	36 (4.3%)	54 (6.4%)	64 (7.6%)	69 (8.2%)
ANAEMIA MACROCYTIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
ANAEMIA OF MALIGNANT DISEASE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)
EOSINOPHILIA	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HEPARIN-INDUCED 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%)
HYPOCOAGULABLE STATE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
INCREASED TENDENCY TO BRUISE	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
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 154: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum 1-90 Tage; 1-180 Tage, 1-365 Tage und Total) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.8 (Page 1 of 95)
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=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	<65 Years (N=178)	>=65 Years (N=693)	<65 Years (N=179)	>=65 Years (N=665)	<65 Years (N=357)	>=65 Years (N=1358)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	169 (94.9%)	675 (97.4%)	162 (90.5%)	625 (94.0%)	331 (92.7%)	1300 (95.7%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	11 (6.2%)	76 (11.0%)	13 (7.3%)	73 (11.0%)	24 (6.7%)	149 (11.0%)
ABDOMINAL LYMPHADENOPATHY	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
ANAEMIA	7 (3.9%)	59 (8.5%)	11 (6.1%)	58 (8.7%)	18 (5.0%)	117 (8.6%)
ANAEMIA MACROCYTIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
ANAEMIA OF MALIGNANT DISEASE	0 (0.0%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.6%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	2 (0.1%)
EOSINOPHILIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
HYPOCOAGULABLE STATE	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
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 155: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.9 (Page 1 of 88)
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=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	<75 Years (N=554)	>=75 Years (N=317)	<75 Years (N=552)	>=75 Years (N=292)	<75 Years (N=1106)	>=75 Years (N=609)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	530 (95.7%)	314 (99.1%)	510 (92.4%)	277 (94.9%)	1040 (94.0%)	591 (97.0%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	49 (8.8%)	38 (12.0%)	53 (9.6%)	33 (11.3%)	102 (9.2%)	71 (11.7%)
ABDOMINAL LYMPHADENOPATHY	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
ANAEMIA	35 (6.3%)	31 (9.8%)	40 (7.2%)	29 (9.9%)	75 (6.8%)	60 (9.9%)
ANAEMIA MACROCYTIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
ANAEMIA OF MALIGNANT DISEASE	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
EOSINOPHILIA	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
HYPOCOAGULABLE STATE	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
INCREASED TENDENCY TO BRUISE	0 (0.0%)	2 (0.6%)	3 (0.5%)	0 (0.0%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
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 156: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.10 (Page 1 of 88)
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Age Group: <85 Years vs. >=85 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	<85 Years (N=828)	>=85 Years (N=43)	<85 Years (N=792)	>=85 Years (N=52)	<85 Years (N=1620)	>=85 Years (N=95)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	801 (96.7%)	43 (100%)	737 (93.1%)	50 (96.2%)	1538 (94.9%)	93 (97.9%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	77 (9.3%)	10 (23.3%)	77 (9.7%)	9 (17.3%)	154 (9.5%)	19 (20.0%)
ABDOMINAL LYMPHADENOPATHY	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
ANAEMIA	59 (7.1%)	7 (16.3%)	61 (7.7%)	8 (15.4%)	120 (7.4%)	15 (15.8%)
ANAEMIA MACROCYTIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
ANAEMIA OF MALIGNANT DISEASE	1 (0.1%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	1 (1.1%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	1 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)	0 (0.0%)
EOSINOPHILIA	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
HYPOCOAGULABLE STATE	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
INCREASED TENDENCY TO BRUISE	1 (0.1%)	1 (2.3%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	4 (0.2%)	1 (1.1%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
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 157: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.11 (Page 1 of 94)
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Baseline BMI(kg/m2) Category: <= Median vs. > Median (27.50 kg/m2)
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=869)		Placebo (N=842)		Total (N=1711)	
System Organ Class Preferred Term	<=Median (N=433)	>Median (N=436)	<=Median (N=426)	>Median (N=416)	<=Median (N=859)	>Median (N=852)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	421 (97.2%)	421 (96.6%)	395 (92.7%)	390 (93.8%)	816 (95.0%)	811 (95.2%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	46 (10.6%)	41 (9.4%)	51 (12.0%)	35 (8.4%)	97 (11.3%)	76 (8.9%)
ABDOMINAL LYMPHADENOPATHY	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
ANAEMIA	38 (8.8%)	28 (6.4%)	42 (9.9%)	27 (6.5%)	80 (9.3%)	55 (6.5%)
ANAEMIA MACROCYTIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
ANAEMIA OF MALIGNANT DISEASE	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	0 (0.0%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)
EOSINOPHILIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
HYPOCOAGULABLE STATE	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
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.
Patients missing a baseline BMI value are not included in the analysis.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 158: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (BMI zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Medivation, Inc.
Protocol MDV3100-03 PREVAIL

Table 14.3.1.2.12 (Page 1 of 113)
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Geographic Region: North America, Europe, and Rest of the World
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=871)			Placebo (N=844)			Total (N=1715)		
System Organ Class Preferred Term	North America (N=218)	Europe (N=464)	Rest of the World (N=189)	North America (N=207)	Europe (N=446)	Rest of the World (N=191)	North America (N=425)	Europe (N=910)	Rest of the World (N=380)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	217 (99.5%)	442 (95.3%)	185 (97.9%)	201 (97.1%)	411 (92.2%)	175 (91.6%)	418 (98.4%)	853 (93.7%)	360 (94.7%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	25 (11.5%)	47 (10.1%)	15 (7.9%)	19 (9.2%)	45 (10.1%)	22 (11.5%)	44 (10.4%)	92 (10.1%)	37 (9.7%)
ABDOMINAL LYMPHADENOPATHY	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
ANAEMIA	14 (6.4%)	40 (8.6%)	12 (6.3%)	13 (6.3%)	37 (8.3%)	19 (9.9%)	27 (6.4%)	77 (8.5%)	31 (8.2%)
ANAEMIA MACROCYTIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
ANAEMIA OF MALIGNANT DISEASE	0 (0.0%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)
EOSINOPHILIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
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.
Rest of the world includes the following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 159: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.1.2.13 (Page 1 of 88)
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
By Prior History of Cardiovascular Disease: Yes vs. No
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	Yes (N=179)	No (N=692)	Yes (N=168)	No (N=676)	Yes (N=347)	No (N=1368)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	173 (96.6%)	671 (97.0%)	164 (97.6%)	623 (92.2%)	337 (97.1%)	1294 (94.6%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	21 (11.7%)	66 (9.5%)	22 (13.1%)	64 (9.5%)	43 (12.4%)	130 (9.5%)
ABDOMINAL LYMPHADENOPATHY	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
ANAEMIA	16 (8.9%)	50 (7.2%)	20 (11.9%)	49 (7.2%)	36 (10.4%)	99 (7.2%)
ANAEMIA MACROCYTIC	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
ANAEMIA OF MALIGNANT DISEASE	1 (0.6%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (<0.1%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	3 (0.2%)
EOSINOPHILIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
HYPOCOAGULABLE STATE	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
INCREASED TENDENCY TO BRUISE	0 (0.0%)	2 (0.3%)	1 (0.6%)	2 (0.3%)	1 (0.3%)	4 (0.3%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
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 160: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

4.3.1.3.2.17.6 Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ wurden bei der Auswertung der Studie zusätzlich zu den im vorherigen Abschnitt bereits berichteten Subgruppenmerkmalen (Abschnitt 4.3.1.3.2.13) die prädefinierten Effektmodifikatoren „Auswertungszeitraum“ „Alter“, „Region“, „BMI“ sowie „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“ auf ihren Einfluss auf das Gesamtergebnis hin untersucht. Im Folgenden werden die berichteten Einzelergebnisse aus dem Studienbericht dargestellt.

Table 14.3.1.3.4 (Page 1 of 25)
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term By Treatment Day of Onset Cut Point: 1 - 90 Days, 1 - 180 Days, 1 - 365 Days and Total (Safety Population)

System Organ Class / Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=871) 1 - 90	1 - 180	1 - 365	Total	Placebo (N=844) 1 - 90	1 - 180	1 - 365	Total
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	114 (13.1%)	178 (20.4%)	279 (32.0%)	374 (42.9%)	173 (20.5%)	251 (29.7%)	296 (35.1%)	313 (37.1%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	5 (0.6%)	15 (1.7%)	25 (2.9%)	37 (4.2%)	19 (2.3%)	25 (3.0%)	30 (3.6%)	31 (3.7%)
ANAEMIA	3 (0.3%)	12 (1.4%)	19 (2.2%)	29 (3.3%)	14 (1.7%)	20 (2.4%)	24 (2.8%)	25 (3.0%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
HEPARIN-INDUCED 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%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	1 (0.1%)	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%)
LEUKOPENIA	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
LYMPHADENOPATHY	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
NEUTROPENIA	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	2 (0.2%)
PANCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)	3 (0.4%)
CARDIAC DISORDERS	5 (0.6%)	7 (0.8%)	16 (1.8%)	24 (2.8%)	5 (0.6%)	11 (1.3%)	17 (2.0%)	18 (2.1%)
ACUTE CORONARY SYNDROME	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
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 161: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum 1-90 Tage; 1-180 Tage,1-365 Tage und Total) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.5 (Page 1 of 33)
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=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	<65 Years (N=178)	>=65 Years (N=693)	<65 Years (N=179)	>=65 Years (N=665)	<65 Years (N=357)	>=65 Years (N=1358)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	73 (41.0%)	301 (43.4%)	49 (27.4%)	264 (39.7%)	122 (34.2%)	565 (41.6%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	7 (3.9%)	30 (4.3%)	7 (3.9%)	24 (3.6%)	14 (3.9%)	54 (4.0%)
ANAEMIA	5 (2.8%)	24 (3.5%)	6 (3.4%)	19 (2.9%)	11 (3.1%)	43 (3.2%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (<0.1%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
LEUKOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
LYMPHADENOPATHY	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)	1 (<0.1%)
NEUTROPENIA	0 (0.0%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	2 (0.3%)	0 (0.0%)	5 (0.4%)
PANCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	2 (1.1%)	1 (0.2%)	2 (0.6%)	2 (0.1%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple grade 3/4/5 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 162: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.6 (Page 1 of 33)
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=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	<75 Years (N=554)	>=75 Years (N=317)	<75 Years (N=552)	>=75 Years (N=292)	<75 Years (N=1106)	>=75 Years (N=609)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	219 (39.5%)	155 (48.9%)	191 (34.6%)	122 (41.8%)	410 (37.1%)	277 (45.5%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	22 (4.0%)	15 (4.7%)	14 (2.5%)	17 (5.8%)	36 (3.3%)	32 (5.3%)
ANAEMIA	16 (2.9%)	13 (4.1%)	10 (1.8%)	15 (5.1%)	26 (2.4%)	28 (4.6%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
LEUKOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
LYMPHADENOPATHY	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	1 (<0.1%)	1 (0.2%)
NEUTROPENIA	1 (0.2%)	2 (0.6%)	2 (0.4%)	0 (0.0%)	3 (0.3%)	2 (0.3%)
PANCYTOPENIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)	2 (0.2%)	2 (0.3%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple grade 3/4/5 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 163: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.7 (Page 1 of 41)
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age Group: < 85 Years vs. >= 85 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160mg (N=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	<85 Years (N=828)	>=85 Years (N=43)	<85 Years (N=792)	>=85 Years (N=52)	<85 Years (N=1620)	>=85 Years (N=95)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	351 (42.4%)	23 (53.5%)	288 (36.4%)	25 (48.1%)	639 (39.4%)	48 (50.5%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	34 (4.1%)	3 (7.0%)	25 (3.2%)	6 (11.5%)	59 (3.6%)	9 (9.5%)
ANAEMIA	27 (3.3%)	2 (4.7%)	19 (2.4%)	6 (11.5%)	46 (2.8%)	8 (8.4%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
LEUKOPENIA	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple grade 3/4/5 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 164: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.8 (Page 1 of 38)
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Baseline BMI (kg/m2) Category: <= Median vs. > Median (27.50 kg/m2)
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=869)		Placebo (N=842)		Total (N=1711)	
System Organ Class Preferred Term	<=Median (N=433)	>Median (N=436)	<=Median (N=426)	>Median (N=416)	<=Median (N=859)	>Median (N=852)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	198 (45.7%)	176 (40.4%)	155 (36.4%)	157 (37.7%)	353 (41.1%)	333 (39.1%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	22 (5.1%)	15 (3.4%)	19 (4.5%)	12 (2.9%)	41 (4.8%)	27 (3.2%)
ANAEMIA	18 (4.2%)	11 (2.5%)	16 (3.8%)	9 (2.2%)	34 (4.0%)	20 (2.3%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
LEUKOPENIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
LYMPHADENOPATHY	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
NEUTROPENIA	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple grade 3/4/5 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.
Patients missing a baseline BMI value are not included in the analysis.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 165: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (BMI zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.9 (Page 1 of 35)
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Geographic Region: North America, Europe, and Rest of the World
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=871)			Placebo (N=844)			Total (N=1715)		
System Organ Class Preferred Term	North America (N=218)	Europe (N=464)	Rest of the World (N=189)	North America (N=207)	Europe (N=446)	Rest of the World (N=191)	North America (N=425)	Europe (N=910)	Rest of the World (N=380)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	92 (42.2%)	211 (45.5%)	71 (37.6%)	71 (34.3%)	173 (38.8%)	69 (36.1%)	163 (38.4%)	384 (42.2%)	140 (36.8%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	9 (4.1%)	23 (5.0%)	5 (2.6%)	5 (2.4%)	18 (4.0%)	8 (4.2%)	14 (3.3%)	41 (4.5%)	13 (3.4%)
ANAEMIA	6 (2.8%)	19 (4.1%)	4 (2.1%)	5 (2.4%)	13 (2.9%)	7 (3.7%)	11 (2.6%)	32 (3.5%)	11 (2.9%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
LEUKOPENIA	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
LYMPHADENOPATHY	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
NEUTROPENIA	2 (0.9%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)
PANCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple grade 3/4/5 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.
Rest of the world includes the following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 166: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Table 14.3.1.3.10 (Page 1 of 50)
Grade 3 or Higher Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
by Prior History of Cardiovascular Disease: Yes vs. No
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	Yes (N=179)	No (N=692)	Yes (N=168)	No (N=676)	Yes (N=347)	No (N=1368)
Number of Patients Reporting at Least One Grade 3/4/5 TEAE	80 (44.7%)	294 (42.5%)	60 (35.7%)	253 (37.4%)	140 (40.3%)	547 (40.0%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	9 (5.0%)	28 (4.0%)	11 (6.5%)	20 (3.0%)	20 (5.8%)	48 (3.5%)
ANAEMIA	8 (4.5%)	21 (3.0%)	11 (6.5%)	14 (2.1%)	19 (5.5%)	35 (2.6%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
HYPOFIBRINOGENAEMIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
Note: Patients with multiple grade 3/4/5 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 167: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung) für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

4.3.1.3.2.17.7 Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ wurden bei der Auswertung der Studie zusätzlich zu den im vorherigen Abschnitt bereits berichteten Subgruppenmerkmalen (Abschnitt 4.3.1.3.2.14) die prädefinierten Effektmodifikatoren „Auswertungszeitraum“ „Alter“, „Region“, „BMI“ sowie „Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung“ auf ihren Einfluss auf das Gesamtergebnis hin untersucht. Im Folgenden werden die berichteten Einzelergebnisse aus dem Studienbericht dargestellt.

Table 14.3.2.4.1 (Page 1 of 20)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term By Treatment Day of Onset Cut Point: 1 - 90 Days, 1 - 180 Days, 1 - 365 Days and Total (Safety Population)

System Organ Class / Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=871)				Placebo (N=844)			
	1 - 90	1 - 180	1 - 365	Total	1 - 90	1 - 180	1 - 365	Total
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	57 (6.5%)	111 (12.7%)	193 (22.2%)	279 (32.0%)	116 (13.7%)	167 (19.8%)	203 (24.1%)	226 (26.8%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (0.1%)	5 (0.6%)	11 (1.3%)	17 (2.0%)	5 (0.6%)	7 (0.8%)	8 (0.9%)	9 (1.1%)
ANAEMIA	1 (0.1%)	5 (0.6%)	9 (1.0%)	14 (1.6%)	5 (0.6%)	6 (0.7%)	7 (0.8%)	8 (0.9%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
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%)
NEUTROPENIA	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PANCYTOPENIA	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	4 (0.5%)	8 (0.9%)	16 (1.8%)	27 (3.1%)	5 (0.6%)	11 (1.3%)	17 (2.0%)	18 (2.1%)
ACUTE CORONARY SYNDROME	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	3 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ANGINA PECTORIS	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ANGINA UNSTABLE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ARTERIOSCLEROSIS CORONARY ARTERY	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)
ATRIAL FIBRILLATION	1 (0.1%)	3 (0.3%)	3 (0.3%)	6 (0.7%)	2 (0.2%)	3 (0.4%)	5 (0.6%)	6 (0.7%)
ATRIOVENTRICULAR BLOCK	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)	1 (0.1%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
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 168: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Auswertungszeitraum 1-90 Tage; 1-180 Tage,1-365 Tage und Total) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.4.2 (Page 1 of 37)
Serious 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=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	<65 Years (N=178)	>=65 Years (N=693)	<65 Years (N=179)	>=65 Years (N=665)	<65 Years (N=357)	>=65 Years (N=1358)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	53 (29.8%)	226 (32.6%)	37 (20.7%)	189 (28.4%)	90 (25.2%)	415 (30.6%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (0.6%)	16 (2.3%)	1 (0.6%)	8 (1.2%)	2 (0.6%)	24 (1.8%)
ANAEMIA	1 (0.6%)	13 (1.9%)	1 (0.6%)	7 (1.1%)	2 (0.6%)	20 (1.5%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
NEUTROPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
PANCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple serious events for a given SOC, preferred term or overall at each Age Group 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 169: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.4.3 (Page 1 of 27)
Serious 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=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	<75 Years (N=554)	>=75 Years (N=317)	<75 Years (N=552)	>=75 Years (N=292)	<75 Years (N=1106)	>=75 Years (N=609)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	156 (28.2%)	123 (38.8%)	130 (23.6%)	96 (32.9%)	286 (25.9%)	219 (36.0%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	9 (1.6%)	8 (2.5%)	4 (0.7%)	5 (1.7%)	13 (1.2%)	13 (2.1%)
ANAEMIA	7 (1.3%)	7 (2.2%)	3 (0.5%)	5 (1.7%)	10 (0.9%)	12 (2.0%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
NEUTROPENIA	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)
PANCYTOPENIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
CARDIAC DISORDERS	12 (2.2%)	15 (4.7%)	10 (1.8%)	8 (2.7%)	22 (2.0%)	23 (3.8%)
ACUTE CORONARY SYNDROME	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	2 (0.4%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple serious events for a given SOC, preferred term or overall at each Age Group 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 170: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.4.4 (Page 1 of 30)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age Group: < 85 Years vs. >= 85 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160mg (N=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
System Organ Class Preferred Term	<85 Years (N=828)	>=85 Years (N=43)	<85 Years (N=792)	>=85 Years (N=52)	<85 Years (N=1620)	>=85 Years (N=95)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	257 (31.0%)	22 (51.2%)	203 (25.6%)	23 (44.2%)	460 (28.4%)	45 (47.4%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	16 (1.9%)	1 (2.3%)	8 (1.0%)	1 (1.9%)	24 (1.5%)	2 (2.1%)
ANAEMIA	14 (1.7%)	0 (0.0%)	7 (0.9%)	1 (1.9%)	21 (1.3%)	1 (1.1%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)	0 (0.0%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
NEUTROPENIA	0 (0.0%)	1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)
PANCYTOPENIA	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)
CARDIAC DISORDERS	24 (2.9%)	3 (7.0%)	15 (1.9%)	3 (5.8%)	39 (2.4%)	6 (6.3%)
ACUTE CORONARY SYNDROME	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)	0 (0.0%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple serious events for a given SOC, preferred term or overall at each Age Group 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 171: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.4.5 (Page 1 of 37)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Baseline BMI (kg/m2) Category: <= Median vs. > Median (27.50 kg/m2)
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=869)		Placebo (N=842)		Total (N=1711)	
System Organ Class Preferred Term	<=Median (N=433)	>Median (N=436)	<=Median (N=426)	>Median (N=416)	<=Median (N=859)	>Median (N=852)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	148 (34.2%)	131 (30.0%)	115 (27.0%)	110 (26.4%)	263 (30.6%)	241 (28.3%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	10 (2.3%)	7 (1.6%)	8 (1.9%)	1 (0.2%)	18 (2.1%)	8 (0.9%)
ANAEMIA	7 (1.6%)	7 (1.6%)	7 (1.6%)	1 (0.2%)	14 (1.6%)	8 (0.9%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	1 (0.2%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0 (0.0%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
NEUTROPENIA	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
PANCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple serious 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.
Patients missing a baseline BMI value are not included in the analysis.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 172: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (BMI zu Studienbeginn) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.4.6 (Page 1 of 28)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Geographic Region: North America, Europe, and Rest of the World (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=871) North America (N=218)	Europe (N=464)	Rest of the World (N=189)	Placebo (N=844) North America (N=207)	Europe (N=446)	Rest of the World (N=191)	Total (N=1715) North America (N=425)	Europe (N=910)	Rest of the World (N=380)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	53 (24.3%)	162 (34.9%)	64 (33.9%)	44 (21.3%)	136 (30.5%)	46 (24.1%)	97 (22.8%)	298 (32.7%)	110 (28.9%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	2 (0.9%)	13 (2.8%)	2 (1.1%)	0 (0.0%)	7 (1.6%)	2 (1.0%)	2 (0.5%)	20 (2.2%)	4 (1.1%)
ANAEMIA	1 (0.5%)	12 (2.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	6 (1.3%)	2 (1.0%)	1 (0.2%)	18 (2.0%)	3 (0.8%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	1 (0.3%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
NEUTROPENIA	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
PANCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
CARDIAC DISORDERS	4 (1.8%)	18 (3.9%)	5 (2.6%)	8 (3.9%)	8 (1.8%)	2 (1.0%)	12 (2.8%)	26 (2.9%)	7 (1.8%)
ACUTE CORONARY SYNDROME	0 (0.0%)	1 (0.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)
ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	0 (0.0%)	2 (0.4%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.2%)	1 (0.3%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple serious 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.
Rest of the world includes the following countries: Australia, Japan, Singapore, and South Korea.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 173: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Region) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Table 14.3.2.4.7 (Page 1 of 35)
Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Prior History of Cardiovascular Disease: Yes vs. No (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	Enzalutamide 160 mg (N=871) Yes (N=179)	No (N=692)	Placebo (N=844) Yes (N=168)	No (N=676)	Total (N=1715) Yes (N=347)	No (N=1368)
Number of Patients Reporting at Least One Serious TEAE	60 (33.5%)	219 (31.6%)	49 (29.2%)	177 (26.2%)	109 (31.4%)	396 (28.9%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	5 (2.8%)	12 (1.7%)	4 (2.4%)	5 (0.7%)	9 (2.6%)	17 (1.2%)
ANAEMIA	4 (2.2%)	10 (1.4%)	4 (2.4%)	4 (0.6%)	8 (2.3%)	14 (1.0%)
DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	2 (0.1%)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (0.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	0 (0.0%)
NEUTROPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)
PANCYTOPENIA	0 (0.0%)	1 (0.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (<0.1%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16
Note: Patients with multiple serious 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 174: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Vorgeschichte einer kardiovaskulären Erkrankung) für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

4.3.1.3.2.17.8 Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ – a priori definierte Subgruppenanalysen – RCT

Im Studienbericht wird für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ lediglich die prädefinierte Subgruppenanalyse „Alter“ dargestellt.

Table 14.3.1.1.1.1 (Page 1 of 2)
Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group: < 65 Years vs. >= 65 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
	<65 Years (N=178)	>=65 Years (N=693)	<65 Years (N=179)	>=65 Years (N=665)	<65 Years (N=357)	>=65 Years (N=1358)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	169 (94.9%)	675 (97.4%)	162 (90.5%)	625 (94.0%)	331 (92.7%)	1300 (95.7%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE That Was Primary Reason for Treatment Discontinuation [1]	6 (3.4%)	43 (6.2%)	8 (4.5%)	43 (6.5%)	14 (3.9%)	86 (6.3%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE With Action Taken of Permanent Discontinuation [2]	29 (16.3%)	119 (17.2%)	46 (25.7%)	170 (25.6%)	75 (21.0%)	289 (21.3%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug	1 (0.6%)	17 (2.5%)	0 (0.0%)	8 (1.2%)	1 (0.3%)	25 (1.8%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE Leading to Temporary Interruption of Study Drug	13 (7.3%)	85 (12.3%)	12 (6.7%)	76 (11.4%)	25 (7.0%)	161 (11.9%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
[1] TEAE identified as primary reason for study drug discontinuation is from treatment discontinuation CRF.
[2] TEAE with action taken of permanent discontinuation is from AE CRF.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 175: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Table 14.3.1.1.1.2 (Page 1 of 2)
Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group: < 75 Years vs. >= 75 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
	<75 Years (N=554)	>=75 Years (N=317)	<75 Years (N=552)	>=75 Years (N=292)	<75 Years (N=1106)	>=75 Years (N=609)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	530 (95.7%)	314 (99.1%)	510 (92.4%)	277 (94.9%)	1040 (94.0%)	591 (97.0%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE That Was Primary Reason for Treatment Discontinuation [1]	29 (5.2%)	20 (6.3%)	24 (4.3%)	27 (9.2%)	53 (4.8%)	47 (7.7%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE With Action Taken of Permanent Discontinuation [2]	95 (17.1%)	53 (16.7%)	138 (25.0%)	78 (26.7%)	233 (21.1%)	131 (21.5%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug	7 (1.3%)	11 (3.5%)	3 (0.5%)	5 (1.7%)	10 (0.9%)	16 (2.6%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE Leading to Temporary Interruption of Study Drug	48 (8.7%)	50 (15.8%)	49 (8.9%)	39 (13.4%)	97 (8.8%)	89 (14.6%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
[1] TEAE identified as primary reason for study drug discontinuation is from treatment discontinuation CRF.
[2] TEAE with action taken of permanent discontinuation is from AE CRF.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 176: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Table 14.3.1.1.1.3 (Page 1 of 2)
Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events by Age Group: < 85 Years vs. >= 85 Years
(Safety Population)

	Enzalutamide 160 mg (N=871)		Placebo (N=844)		Total (N=1715)	
	<85 Years (N=828)	>=85 Years (N=43)	<85 Years (N=792)	>=85 Years (N=52)	<85 Years (N=1620)	>=85 Years (N=95)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE	801 (96.7%)	43 (100.0%)	737 (93.1%)	50 (96.2%)	1538 (94.9%)	93 (97.9%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE That Was Primary Reason for Treatment Discontinuation [1]	44 (5.3%)	5 (11.6%)	42 (5.3%)	9 (17.3%)	86 (5.3%)	14 (14.7%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE With Action Taken of Permanent Discontinuation [2]	137 (16.5%)	11 (25.6%)	196 (24.7%)	20 (38.5%)	333 (20.6%)	31 (32.6%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE Leading to Dose Reduction of Study Drug	18 (2.2%)	0 (0.0%)	7 (0.9%)	1 (1.9%)	25 (1.5%)	1 (1.1%)
Number of Patients Reporting at Least One TEAE Leading to Temporary Interruption of Study Drug	92 (11.1%)	6 (14.0%)	83 (10.5%)	5 (9.6%)	175 (10.8%)	11 (11.6%)

The analysis data cutoff date is 2013-09-16.
[1] TEAE identified as primary reason for study drug discontinuation is from treatment discontinuation CRF.
[2] TEAE with action taken of permanent discontinuation is from AE CRF.
MedDRA Version: 16.1

Abbildung 177: Ergebnisse der im CSR dargestellten Subgruppenanalyse (Alter: < 85 Jahre vs. ≥ 85 Jahre) für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

4.3.1.3.2.18 Zusammenfassung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen aus RCT

Wie bereits im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, wurden bei Hinweisen auf oder Belegen für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen neben dem Gesamteffekt auch die einzelnen Subgruppenergebnisse in die Interpretation der Gesamtergebnisse einbezogen. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013a]

Tabelle 4-229 zeigt die Ergebnisse für alle Endpunkte, bei denen ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Interaktion vorlag. Diese werden im Folgenden zusammengefasst dargestellt.

Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Schlussfolgerungen aus beobachteten Hinweisen/Belegen unterliegen den bekannten Einschränkungen für *post hoc*-Analysen und multiplem Testen. Zudem war die Fallzahl der Studie nicht darauf ausgerichtet, Effekte in Subgruppen zu zeigen.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Subgruppenmerkmale „*Gleason-Sore* (≤ 7 vs. ≥ 8)“, „viszerale Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein)“ sowie „Knochenmetastasen (ja/nein)“ bereits mit einer unterschiedlichen Prognose für die Patienten verbunden sind. Patienten mit einem hohen *Gleason-Score*, einer viszeralen Erkrankung und schon vorhandenen Knochenmetastasen weisen per se eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Erkrankung auf.

- „Gesamtüberleben“

Hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ fand sich für die Subgruppe „Alter“ ein Hinweis auf eine Interaktion. Jedoch zeigte sich in beiden Subgruppen ein gleichgerichtet positiver Effekt zugunsten von Enzalutamid - das Gesamtüberleben war in beiden Gruppen signifikant verlängert.

- „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Für den Endpunkt „radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)“ ergaben sich für die Subgruppen „*Gleason-Score*“ und „Knochenmetastasen“ jeweils Hinweise auf eine Interaktion. Eine Enzalutamid-Therapie erwies sich innerhalb dieser Subgruppen jeweils in jeder Kategorie als signifikant überlegen gegenüber der Vergleichsgruppe.

- „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“

Bezüglich des kombinierten Endpunktes „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ konnte für keine der Subgruppen ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Interaktion festgestellt werden (Tabelle 4-229).

Auf Ebene der individuellen Domäne „Bestrahlung des Knochens“ zeigten sich Hinweise auf Interaktionen bei den Subgruppen „Region (Deutschland vs. Europa)“ und „Knochenmetastasen“. In der Subgruppe „Region“ gab es in beiden Ausprägungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe

„Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ zeigte sich in beiden Ausprägungen jeweils ein signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid.

Für die Einzeldomäne „Knochenoperation“ ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion bei der Subgruppe „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ sowie ein Beleg für eine Interaktion bei der Subgruppe „*Gleason-Score*“, wobei sich in jeder Kategorie ein nicht signifikantes Ergebnis zeigte.

Für die beiden individuellen Domänen „Pathologische Knochenfraktur“ und „Rückenmarkkompression“ konnte ein Hinweis auf eine Interaktion für die Subgruppe „*Gleason-Score*“ festgestellt werden. In der Domäne „Rückenmarkkompression“ ergab sich für Patienten mit einem *Gleason-Score* ≤ 7 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Enzalutamid. Die restlichen Subgruppen zeigten ein nicht signifikantes Ergebnis zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie „Änderung einer antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ ergab sich ein Hinweis auf Interaktion in der Subgruppe „Knochenmetastasen“ mit signifikantem Vorteil zugunsten Enzalutamid für die Gruppe mit Knochenmetastasen.

- „Schmerz”

Für den Endpunkt „mittlere Schmerzintensität (*mean pain intensity score*)“ und „Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*)“ fand sich in keiner Subgruppenanalyse ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Interaktion. Es ergab sich für den Endpunkt „Beeinträchtigung durch den Schmerz in den letzten 24 Stunden (*pain interference score*) – basierend auf der Frage 9 des BPI“ in Woche 13 ein Beleg für und in Woche 25 ein Hinweis auf eine Interaktion für die Subgruppe „*Gleason-Score*“. Enzalutamid war gegenüber der Vergleichsgruppe für Patienten mit einem *Gleason-Score* ≥ 8 statistisch signifikant besser.

- „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ zeigten sich sowohl in der Auswertung „Opiatgabe zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung“ als auch in der Auswertung der „Opiatgabe zur Schmerzbehandlung (jeglicher Grund)“ ein Hinweis auf eine Interaktion in der Subgruppe „Alter“. In beiden Kategorien der Subgruppen war die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie unter Enzalutamid signifikant verlängert.

- „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

In Bezug auf den Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ konnte ein Hinweis auf eine Interaktion für die Subgruppe „Knochenmetastasen“ festgestellt werden. In beiden Gruppen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Enzalutamid.

- „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P und EQ-5D“

Hinsichtlich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ in Woche 13 ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion für die Subgruppen „Alter“, „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“, „*Gleason-Score*“, „Viszerale Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings“ und „Knochenmetastasen“. Desweiteren fand sich für die Subgruppe „Region (Deutschland vs. Europa)“ ein Beleg für eine Interaktion. Im Rahmen der Subgruppen zeigten sich die Behandlungsarme als statistisch signifikant besser zugunsten von Enzalutamid (außer in den beiden Subgruppen Patienten ≥ 75 Jahre und Patienten ohne Knochenmetastasen). Zudem lagen die Konfidenzintervalle für die Subgruppen Europa und Deutschland oberhalb der Irrelevanzschwelle von > 0,20.

Bezüglich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G“ fand sich in Woche 13 ein Beleg für eine Interaktion für die Subgruppe „Alter“ und „Region (Deutschland vs. Europa)“ sowie in Woche 25 ein Hinweis auf eine Interaktion für die Subgruppe „Viszerale Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings“. Im Rahmen der Subgruppen „Alter (< 75 Jahre)“, „Region (Deutschland vs. Europa)“ und „Viszerale Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein)“ zeigten sich die Behandlungsarme als statistisch signifikant zugunsten von Enzalutamid.

Die beschriebenen Subgruppeninteraktionen bei den kombinierten Endpunkten (FACT-P und FACT-G) zeigen sich ebenso auf Ebene der fünf individuellen Domänen (Tabelle 4-229).

Für den Endpunkt „Gesundheitsgezogene Lebensqualität nach EQ-5D-VAS“ ergab sich bei der Betrachtung der Woche 13 gegenüber Studienbeginn für die Subgruppe „Region (Europa vs. Nicht-Europa)“ ein Beleg für eine Interaktion und für die Subgruppe „Knochenmetastasen“ ein Hinweis auf eine Interaktion. In den Subgruppen „Knochenmetastasen (ja vs. nein)“ ergab sich jeweils ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen zugunsten von Enzalutamid. Desweiteren zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Enzalutamid in der Subgruppe „Europa“. Dieser signifikante Unterschied zeigte sich ebenso als Hinweis auf eine Interaktion in Woche 25 gegenüber Studienbeginn. Zudem zeigte sich in Woche 25 in den Subgruppen „Viszerale Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings“ und „Knochenmetastasen“ jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion. Während die jeweilige Kategorie der Subgruppe „Viszerale Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings“ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiearmen aufwies, profitierten vor allem die Patienten ohne Knochenmetastasen signifikant von der Behandlung mit Enzalutamid.

- „Unerwünschte Ereignisse“

Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ lassen sich keine Unterschiede für die Hinweise auf eine Interaktion der einzelnen Subgruppenkategorien feststellen. Die Effekte sind bis auf den Beleg für eine Interaktion für die Subgruppe „*Gleason-Score*“ zum Auswertungszeitpunkt der finalen Analyse gleichgerichtet. Aufgrund der hohen *drop-out* Rate und der fehlenden Vergleichbarkeit der

beiden Studienarme hinsichtlich der Anzahl der Patienten zum Zeitpunkt der finalen Analyse, wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Subgruppen ausgegangen.

- „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Hinsichtlich des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ ergab sich für die Subgruppe „Region (Deutschland vs. Europa)“ ein Hinweis auf Interaktion. Die Analyse zeigte für den Auswertungszeitraum 1-180 Tage einen gleichgerichteten Effekt. Sowohl die Patienten aus Deutschland als auch die aus Europa besaßen ein signifikant geringeres Risiko, ein unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3 zu erleiden. Für die Subgruppen „Viszerale Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings“ und „Knochenmetastasen“ lag jeweils ein Hinweis auf eine Interaktion vor. Während die Patienten ohne viszerale Erkrankung im Auswertungszeitraum 1-180 Tage einen signifikanten Vorteil in der Enzalutamid-Gruppe zeigten, war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bei Patienten mit einer viszeralen Erkrankung nicht signifikant. In der Subgruppe „Knochenmetastasen (ja)“ zeigten die Patienten in den ersten 90 Tagen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Enzalutamid. Zudem ergab sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Enzalutamid für die Patienten mit Knochenmetastasen in der *Time-to-event* Analyse. Die Hinweise auf eine Interaktion waren jedoch nicht durchweg bei allen Effektschätzern zu sehen.

- „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ zeigte sich für die Subgruppe „Region“ ein Hinweis auf eine Interaktion und für die Subgruppe „Knochenmetastasen“ über alle Analysen hinweg entweder ein Hinweis auf oder ein Beleg für eine Interaktion. In den ersten 180 Tagen zeigten vor allem europäische Patienten in der Enzalutamid-Gruppe ein signifikant geringeres Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden. Dieses signifikante Ergebnis zugunsten von Enzalutamid war ebenfalls in der Subgruppe „Knochenmetastasen (ja)“ zu sehen.

- „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Bezüglich des Endpunkts „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zeigten sich für die Subgruppen „Region“, „*Gleason-Score*“ und „Knochenmetastasen“ Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion. Für die Subgruppen „Region“ und „*Gleason-Score*“ waren die Effekte in den Subgruppen jeweils gleichgerichtet und zeigten einen signifikanten Vorteil zugunsten der Enzalutamid-Therapie. Ebenfalls zeigte sich für Patienten mit Knochenmetastasen ein signifikanter Vorteil von Enzalutamid. Da die Hinweise auf oder Belege für eine Interaktion nur für vereinzelte Effektschätzer und Auswertungszeiträume beobachten werden konnten, wird für die Subgruppe „Knochenmetastasen“ kein Unterschied angenommen.

- „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Für den Endpunkt „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ergaben sich im Rahmen der Subgruppenanalysen „Alter“ und „Viszerale Erkrankung“ zwar ein Beleg für Interaktion sowie ein Hinweis auf Interaktionen für die verschiedenen Auswertungszeiträume, jedoch traten in den meisten der betrachteten Subgruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiearmen auf. In der *Time-to-event* Analyse und der Auswertung nach 100 Patientenjahren war das Risiko, aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zu sterben, für Patienten ≥ 75 Jahre im Enzalutamid-Arm signifikant erniedrigt.

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

Tabelle 4-229: Zusammenfassung der Effektschätzer für Subgruppen, bei denen ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion vorlagen, aus der randomisiert kontrollierten Studie PREVAIL

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesamtüberleben			
Alter	< 75 ≥ 75	HR = 0,77 [0,62; 0,96], p = 0,02 HR = 0,61 [0,47; 0,79], p = 0,0002	p = 0,17 (Hinweis)
Radiographisch progressionsfreies Überleben			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	HR = 0,16 [0,11; 0,22], p < 0,0001 HR = 0,23 [0,17; 0,31], p < 0,0001	p = 0,19 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	HR = 0,21 [0,16; 0,26], p < 0,0001 HR = 0,10 [0,06; 0,19], p < 0,0001	p = 0,06 (Hinweis)
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Bestrahlung des Knochens			
Region	Deutschland Europa	HR = 0,17 [0,02; 1,49], p = 0,11 HR = 0,75 [0,56; 1,00], p = 0,05	p = 0,17 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	HR = 0,69 [0,56; 0,85], p = 0,0006 HR = 0,39 [0,18; 0,85], p = 0,02	p = 0,16 (Hinweis)
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Knochenoperation			
Region	Europa Nicht-Europa	HR = 0,57 [0,22; 1,49], p = 0,25 HR = 3,28 [0,37; 29,44], p = 0,29	p = 0,16 (Hinweis)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	HR = 0,32 [0,08; 1,23], p = 0,10 HR = 2,33 [0,62; 8,78], p = 0,21	p = 0,04 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Pathologische Knochenfraktur			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	HR = 1,60 [0,73; 3,55], p = 0,24 HR = 0,72 [0,39; 1,36], p = 0,31	p = 0,12 (Hinweis)
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Rückenmarkkompression			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	HR = 0,46 [0,22; 0,94], p = 0,03 HR = 1,11 [0,61; 2,02], p = 0,73	p = 0,06 (Hinweis)
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation – Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen			
Knochenmetastasen	Ja Nein	HR = 0,39 [0,20; 0,73], p = 0,004 HR = 1,82 [0,16; 20,32], p = 0,63	p = 0,18 (Hinweis)
Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) in Woche 13			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	SMD = -0,14 [-0,30; 0,02], p = 0,09 SMD = -0,42 [-0,58; -0,27], p < 0,0001	p = 0,02 (Beleg)
Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) in Woche 25			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	SMD = -0,10 [-0,29; 0,10], p = 0,32 SMD = -0,34 [-0,53; -0,15], p = 0,0004	p = 0,09 (Hinweis)
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)			
Alter	< 75 ≥ 75	HR = 0,51 [0,40; 0,63], p < 0,0001 HR = 0,68 [0,50; 0,94], p = 0,02	p = 0,07 (Hinweis)
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)			
Alter	< 75 ≥ 75	HR = 0,53 [0,44; 0,65], p < 0,0001 HR = 0,64 [0,49; 0,84], p = 0,002	p = 0,16 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie			
Knochenmetastasen	Ja Nein	HR = 0,36 [0,31; 0,42], p < 0,0001 HR = 0,27 [0,19; 0,40], p < 0,0001	p = 0,18 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P in Woche 13			
Alter	< 75 ≥ 75	SMD = 0,35 [0,22; 0,48], p < 0,0001 SMD = 0,16 [-0,02; 0,34], p = 0,07	p = 0,09 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,37 [0,22; 0,51], p < 0,0001 SMD = 0,20 [0,05; 0,35], p = 0,01	p = 0,15 (Hinweis)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,96 [0,45; 1,47], p = 0,0003 SMD = 0,31 [0,15; 0,46], p = 0,0001	p = 0,008 (Beleg)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	SMD = 0,19 [0,03; 0,35], p = 0,02 SMD = 0,36 [0,20; 0,51], p < 0,0001	p = 0,08 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,46 [0,12; 0,79], p = 0,007 SMD = 0,26 [0,15; 0,38], p < 0,0001	p = 0,20 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,32 [0,20; 0,43], p = 0,001 SMD = 0,15 [-0,10; 0,41], p = 0,23	p = 0,17 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G in Woche 13			
Alter	< 75 ≥ 75	SMD = 0,32 [0,19; 0,45], p < 0,0001 SMD = 0,16 [-0,02; 0,34], p = 0,35	p = 0,03 (Beleg)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,76 [0,26; 1,26], p = 0,004 SMD = 0,25 [0,10; 0,40], p = 0,001	p = 0,03 (Beleg)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G in Woche 25			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,45 [0,04; 0,86], p = 0,03 SMD = 0,19 [0,06; 0,32], p = 0,005	p = 0,14 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Körperliches Wohlbefinden in Woche 13			
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,23 [0,09; 0,37], p = 0,002 SMD = 0,06 [-0,09; 0,21], p = 0,42	p = 0,09 (Hinweis)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,73 [0,23; 1,22], p = 0,005 SMD = 0,19 [0,04; 0,34], p = 0,01	p = 0,07 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 13			
Alter	< 75 ≥ 75	SMD = 0,19 [0,06; 0,32], p = 0,004 SMD = -0,11[-0,28; 0,07], p = 0,24	p = 0,01 (Beleg)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,46 [-0,04; 0,96], p = 0,07 SMD = 0,10 [-0,05; 0,25], p = 0,21	p = 0,11 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 25			
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,51 [-0,25; 1,26], p = 0,18 SMD = 0,15 [-0,03; 0,34], p = 0,10	p = 0,20 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden in Woche 13			
Alter	< 75 ≥ 75	SMD = 0,30 [0,17; 0,44], p < 0,0001 SMD = 0,08 [-0,09; 0,26], p = 0,34	p = 0,04 (Beleg)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Seelisches Wohlbefinden in Woche 25			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,67 [0,25; 1,08], p = 0,002 SMD = 0,25 [0,12; 0,38], p = 0,0002	p = 0,05 (Beleg)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden in Woche 13			
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,44 [-0,06; 0,94], p = 0,08 SMD = 0,18 [0,03; 0,33], p = 0,02	p = 0,17 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,44 [0,12; 0,77], p = 0,008 SMD = 0,17 [0,06; 0,28], p = 0,003	p = 0,07 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,24 [0,12; 0,35], p < 0,0001 SMD = 0,01 [-0,24; 0,26], p = 0,92	p = 0,10 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Funktionelles Wohlbefinden in Woche 25			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,42 [0,00; 0,83], p = 0,05 SMD = 0,15 [0,01; 0,28], p = 0,03	p = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom Subskala in Woche 13			
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,34 [0,19; 0,48], p < 0,0001 SMD = 0,18 [0,02; 0,33], p = 0,02	p = 0,13 (Hinweis)
Region	Deutschland Europa	SMD = 0,84 [0,34; 1,35], p = 0,001 SMD = 0,29 [0,13; 0,44], p = 0,0002	p = 0,02 (Beleg)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	SMD = 0,12 [-0,04; 0,27], p = 0,13 SMD = 0,36 [0,21; 0,50], p < 0,0001	p = 0,02 (Beleg)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,31 [0,19; 0,42], p < 0,0001 SMD = 0,05 [-0,20; 0,30], p = 0,71	p = 0,05 (Beleg)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P – Prostatakarzinom Subskala in Woche 25			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = -0,14 [-0,55; 0,27], p = 0,50 SMD = 0,18 [0,05; 0,31], p = 0,008	p = 0,14 (Hinweis)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 13			
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,33 [0,17; 0,48], p < 0,0001 SMD = 0,13 [-0,03; 0,28], p = 0,11	p = 0,03 (Beleg)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,19 [0,07; 0,31], p = 0,002 SMD = 0,44 [0,19; 0,70], p = 0,0009	p = 0,08 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 25			
Region	Europa Nicht-Europa	SMD = 0,24 [0,05; 0,42], p = 0,01 SMD = 0,05 [-0,13; 0,23], p = 0,57	p = 0,12 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	SMD = 0,40 [-0,02; 0,81], p = 0,06 SMD = 0,12 [-0,01; 0,26], p = 0,08	p = 0,16 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	SMD = 0,10 [-0,04; 0,25], p = 0,16 SMD = 0,37 [0,07; 0,66], p = 0,02	p = 0,11 (Hinweis)
Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,94 [0,88; 1,00], p = 0,04 OR = 0,71 [0,50; 0,99], p = 0,04 ARR = -0,05 [-0,10; -0,00], p = 0,04] RR = 0,94 [0,88; 1,00], p = 0,04 OR = 0,71 [0,50; 0,99], p = 0,04 ARR = -0,05 [-0,10; -0,00], p = 0,04	RR: p = 0,08 (Hinweis) OR: p = 0,12 (Hinweis) ARR: p = 0,09 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,96 [0,92; 1,01], p = 0,08 OR = 0,78 [0,59; 1,03], p = 0,08 ARR = -0,03 [-0,07; 0,00], p = 0,08 RR = 1,04 [0,95; 1,14], p = 0,42 OR = 1,32 [0,67; 2,60], p = 0,43 ARR = 0,03 [-0,05; 0,11], p = 0,42	RR: p = 0,13 (Hinweis) OR: p = 0,16 (Hinweis) ARR: p = 0,14 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage			
Knochenmetastasen	Ja	RR = 0,99 [0,96; 1,02], p = 0,50 OR = 0,89 [0,62; 1,27], p = 0,51 ARR = -0,01 [-0,04; 0,02], p = 0,50	RR: p = 0,14 (Hinweis) OR: p = 0,15 (Hinweis) ARR: p = 0,14 (Hinweis)
	Nein	RR = 1,05 [0,98; 1,12], p = 0,19 OR = 1,77 [0,73; 4,28], p = 0,21 ARR = 0,04 [-0,02; 0,11], p = 0,19	
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Alter	< 75	RR = 1,04 [1,01; 1,07], p = 0,02 OR = 1,82 [1,09; 3,05], p = 0,02 ARR = 0,03 [0,00; 0,06], p = 0,02	RR: p = 0,69 OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,65
	≥ 75	RR = 1,04 [1,02; 1,08], p = 0,003 OR = 5,67 [1,62; 19,78], p = 0,007 ARR = 0,04 [0,01; 0,07], p = 0,003	RR: p = 0,69 OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,65
Region	Europa	RR = 1,03 [1,00; 1,07], p = 0,05 OR = 1,71 [0,99; 2,97], p = 0,06 ARR = 0,03 [-0,0005; 0,06], p = 0,05	RR: p = 0,60 OR: p = 0,08 (Hinweis) ARR: p = 0,56
	Nicht-Europa	RR = 1,05 [1,02; 1,07], p = 0,0008 OR = 4,70 [1,76; 12,55], p = 0,002 ARR = 0,04 [0,02; 0,07], p = 0,0007	

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score (dichotome Analyse)	≤ 7 ≥ 8	RR = 1,01 [0,98; 1,04], p = 0,58 OR = 1,20 [0,63; 2,26], p = 0,58 ARR = 0,01 [-0,02; 0,04], p = 0,58 RR = 1,07 [1,04; 1,10], p < 0,0001 OR = 4,70 [2,16; 10,26], p = 0,0001 ARR = 0,06 [0,03; 0,09], p < 0,0001	RR: p = 0,01 (Beleg) OR: p = 0,008 (Beleg) ARR: p = 0,01 (Beleg)
Gleason-Score (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	≤ 7 ≥ 8	*Rate Ratio* = 0,46 [0,41; 0,52], p < 0,0001 *Rate Ratio* = 0,53 [0,47; 0,59], p < 0,0001	p = 0,09 (Hinweis)
Bluthochdruck 1-180 Tage			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 1,97 [1,19; 3,26], p = 0,009 OR = 2,07 [1,21; 3,54], p = 0,008 ARR = 0,05 [0,01; 0,08], p = 0,007 RR = 3,47 [1,80; 6,67], p = 0,0002 OR = 3,73 [1,88; 7,39], p = 0,0002 ARR = 0,07 [0,04; 0,10], p < 0,0001	RR: p = 0,18 (Hinweis) OR: p = 0,18 (Hinweis) ARR: p = 0,34
Nicht-pathologische Frakturen 1-180 Tage			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 4,33 [0,49; 38,05], p = 0,19 OR = 4,47 [0,49; 40,69], p = 0,18 ARR = 0,03 [-0,01; 0,07], p = 0,16 RR = 0,85 [0,44; 1,65], p = 0,63 OR = 0,85 [0,43; 1,67], p = 0,63 ARR = -0,00 [-0,02; -0,01], p = 0,63	RR: p = 0,16 (Hinweis) OR: p = 0,16 (Hinweis) ARR: p = 0,13 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 ≥ 75	RR = 3,59 [1,80; 7,16], p = 0,0003 OR = 3,77 [1,85; 7,67], p = 0,0003 ARR = 0,05 [0,02; 0,07], p < 0,0001 RR = 1,97 [1,09; 3,55], p = 0,03 OR = 2,07 [1,10; 3,19], p = 0,02 ARR = 0,05 [0,01; 0,09], p = 0,02	RR: p = 0,19 (Hinweis) OR: p = 0,22 ARR: p = 0,91
Alter (*time-to-event Analyse*)	< 75 ≥ 75	HR = 1,83 [0,89; 3,76], p = 0,10 HR = 0,82 [0,43; 1,58], p = 0,56	p = 0,16 (Hinweis)
Nicht-pathologische Frakturen mit CTCAE Grad ≥ 3 1-180 Tage			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 1,86 [0,17; 20,48], p = 0,61 OR = 1,87 [0,17; 20,69], p = 0,61 ARR = 0,00 [-0,01; 0,01], p = 0,60 RR = 0,20 [0,02; 1,70], p = 0,14 OR = 0,20 [0,02; 1,70], p = 0,14 ARR = -0,01 [-0,02; 0,00], p = 0,10	RR: p = 0,17 (Hinweis) OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
Nicht-pathologische Frakturen mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 2,80 [0,76; 10,25], p = 0,12 OR = 2,84 [0,76; 10,56], p = 0,12 ARR = 0,01 [-0,00; 0,03], p = 0,10 RR = 0,83 [0,26; 2,70], p = 0,76 OR = 0,83 [0,25; 2,73], p = 0,76 ARR = -0,00 [-0,02; 0,01], p = 0,76	RR: p = 0,17 (Hinweis) OR: p = 0,17 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Stürze zum Zeitpunkt der finale Analyse			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 1,81 [1,09; 3,01], p = 0,02 OR = 1,88 [1,10; 3,20], p = 0,02 ARR = 0,03 [0,01; 0,06], p = 0,02 RR = 2,44 [1,55; 3,84], p = 0,0001 OR = 2,79 [1,68; 4,64], p < 0,0001 ARR = 0,11 [0,06; 0,17], p < 0,0001	RR: p = 0,39 OR: p = 0,29 ARR: p = 0,01 (Beleg)
Restless Legs Syndrom zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 3,36 [0,70; 16,11], p = 0,13 OR = 3,40 [0,70; 16,46], p = 0,13 ARR = 0,01 [-0,00; 0,02], p = 0,10 RR = 10,76 [1,40; 82,93], p = 0,02 OR = 11,03 [1,42; 85,82], p = 0,02 ARR = 0,02 [0,01; 0,04], p = 0,004	RR: p = 0,38 OR: p = 0,37 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Kognitive Beeinträchtigung 1-90 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 9,47 [2,22; 40,44], p = 0,002 OR = 9,77 [2,26; 42,13], p = 0,002 ARR = 0,03 [0,01; 0,05], p = 0,0002 RR = 2,07 [0,65; 6,66], p = 0,22 OR = 2,10 [0,64; 6,91], p = 0,22 ARR = 0,01 [-0,01; 0,04], p = 0,20	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,26
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 3,20 [0,89; 11,57], p = 0,08 OR = 3,25 [0,89; 11,90], p = 0,07 ARR = 0,01 [-0,00; 0,03], p = 0,06 RR = 5,87 [1,74; 19,76], p = 0,004 OR = 6,09 [1,78; 20,85], p = 0,004 ARR = 0,04 [0,02; 0,06], p = 0,0009	RR: p = 0,50 OR: p = 0,49 ARR: p = 0,11 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kognitive Beeinträchtigung 1-180 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 5,73 [1,99; 16,46], p = 0,001 OR = 5,93 [2,04; 17,27], p = 0,001 ARR = 0,03 [0,02; 0,05], p = 0,0002 RR = 2,00 [0,77; 5,18], p = 0,16 OR = 2,04 [0,76; 5,44], p = 0,15 ARR = 0,02 [-0,01; 0,05], p = 0,14	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,15 (Hinweis) ARR: p = 0,41
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 3,12 [1,03; 9,51], p = 0,04 OR = 3,19 [1,03; 9,84], p = 0,04 ARR = 0,02 [0,00; 0,04], p = 0,03 RR = 3,75 [1,54; 9,11], p = 0,004 OR = 3,91 [1,58; 9,72], p = 0,003 ARR = 0,04 [0,02; 0,07], p = 0,001	RR: p = 0,80 OR: p = 0,78 ARR: p = 0,15 (Hinweis)
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Alter (dichotome Analyse)	< 75 ≥ 75	RR = 6,38 [2,50; 16,25], p < 0,0001 OR = 6,71 [2,59; 17,34], p = 0,0001 ARR = 0,05 [0,03; 0,07], p < 0,0001 RR = 2,07 [0,92; 4,69], p = 0,08 OR = 2,14 [0,92; 4,99], p = 0,08 ARR = 0,03 [-0,00; 0,06], p = 0,07	RR: p = 0,08 (Hinweis) OR: p = 0,08 (Hinweis) ARR: p = 0,32
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 4,09 [1,39; 12,05], p = 0,01 OR = 4,20 [1,40; 12,59], p = 0,01 ARR = 0,03 [0,01; 0,05], p = 0,005 RR = 3,59 [1,74; 7,40], p = 0,0005 OR = 3,81 [1,80; 8,08], p = 0,0005 ARR = 0,06 [0,03; 0,09], p = 0,0002	RR: p = 0,84 OR: p = 0,89 ARR: p = 0,09 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 2,16 [0,20; 23,48], p = 0,53 OR = 2,19 [0,20; 24,51], p = 0,53 ARR = 0,01 [-0,02; 0,04], p = 0,52 RR = 3,82 [2,05; 7,13], p < 0,0001 OR = 4,01 [2,11; 7,60], p < 0,0001 ARR = 0,05 [0,03; 0,07], p < 0,0001	RR: p = 0,65 OR: p = 0,64 ARR: p = 0,08 (Hinweis)
Alter (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	< 75 ≥ 75	Rate Ratio = 3,05 [1,09; 8,49], p = 0,03 Rate Ratio = 0,96 [0,32; 2,95], p = 0,95	p = 0,13 (Hinweis)
Alter (*time-to-event Analyse*)	< 75 ≥ 75	HR = 4,80 [1,85; 12,44], p = 0,001 HR = 1,47 [0,63; 3,44], p = 0,37	p = 0,08 (Hinweis)
Hitzewallungen 1-90 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 2,01 [1,46; 2,77], p < 0,0001 OR = 2,18 [1,54; 3,11], p < 0,0001 ARR = 0,07 [0,04; 0,11], p < 0,0001 RR = 3,70 [1,73; 7,92], p = 0,0008 OR = 4,33 [1,88; 9,98], p = 0,0006 ARR = 0,14 [0,06; 0,22], p = 0,0003	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,12 (Hinweis)
Hitzewallungen 1-180 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 2,05 [1,52; 2,76], p < 0,0001 OR = 2,25 [1,61; 3,15], p < 0,0001 ARR = 0,08 [0,05; 0,12], p < 0,0001 RR = 3,68 [1,80; 7,52], p = 0,0003 OR = 4,41 [2,00; 9,74], p = 0,0002 ARR = 0,16 [0,08; 0,23], p = 0,0001	RR: p = 0,14 (Hinweis) OR: p = 0,13 (Hinweis) ARR: p = 0,11 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 2,63 [1,83; 3,79], p < 0,0001 OR = 3,13 [2,06; 4,76], p < 0,0001 ARR = 0,14 [0,09; 0,19], p < 0,0001 RR = 2,30 [1,56; 3,41], p < 0,0001 OR = 2,58 [1,66; 4,00], p < 0,0001 ARR = 0,10 [0,05; 0,14], p < 0,0001	RR: p = 0,62 OR: p = 0,53 ARR: p = 0,18 (Hinweis)
Knochenmetastasen (Dichotome Analyse)	Ja Nein	RR = 2,34 [1,75; 3,12], p < 0,0001 OR = 2,66 [1,92; 3,68], p < 0,0001 ARR = 0,11 [0,08; 0,15], p < 0,0001 RR = 3,67 [1,87; 7,20], p = 0,0002 OR = 4,50 [2,11; 9,58], p < 0,0001 ARR = 0,17 [0,09; 0,25], p < 0,0001	RR: p = 0,23 OR: p = 0,21 ARR: p = 0,18 (Hinweis)
Knochenmetastasen (*time-to-event* Analyse)	Ja Nein	HR = 2,09 [1,53; 2,85], p < 0,0001 HR = 3,62 [1,76; 7,41], p = 0,0004	p = 0,19 (Hinweis)
Fatigue 1-90 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 1,09 [0,90; 1,32], p = 0,40 OR = 1,12 [0,86; 1,47], p = 0,40 ARR = 0,02 [-0,03; 0,07], p = 0,40 RR = 1,42 [1,11; 1,81], p = 0,005 OR = 1,65 [1,17; 2,35], p = 0,005 ARR = 0,11 [0,03; 0,18], p = 0,004	RR: p = 0,10 (Hinweis) OR: p = 0,08 (Hinweis) ARR: p = 0,07 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Fatigue 1-180 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 1,09 [0,91; 1,29], p = 0,35 OR = 1,13 [0,88; 1,46], p = 0,35 ARR = 0,03 [-0,03; 0,08], p = 0,35 RR = 1,32 [1,07; 1,61], p = 0,008 OR = 1,57 [1,13; 2,18], p = 0,008 ARR = 0,11 [0,03; 0,18], p = 0,007	RR: p = 0,16 (Hinweis) OR: p = 0,12 (Hinweis) ARR: p = 0,10 (Hinweis)
Fatigue mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (dichotome Analyse)	Ja Nein	RR = 2,16 [0,67; 6,96], p = 0,20 OR = 2,27 [0,66; 7,78], p = 0,19 ARR = 0,04 [-0,02; 0,11], p = 0,19 RR = 0,82 [0,44; 1,52], p = 0,53 OR = 0,81 [0,43; 1,54], p = 0,53 ARR = -0,01 [-0,02; 0,01], p = 0,53	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,15 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)
Region	Europa Nicht-Europa	HR = 0,72 [0,30; 1,75], p = 0,47 HR = 0,40 [0,18; 0,87], p = 0,02	p = 0,18 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (*time-to-event* Analyse)	Ja Nein	HR = 0,87 [0,23; 3,26], p = 0,84 HR = 0,43 [0,22; 0,83], p = 0,01	p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Kopfschmerzen 1-180 Tage			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 1,98 [0,76; 5,16], p = 0,16 OR = 2,11 [0,75; 5,94], p = 0,16 ARR = 0,06 [-0,02; 0,13], p = 0,15 RR = 1,03 [0,71; 1,51], p = 0,86 OR = 1,04 [0,69; 1,56], p = 0,86 ARR = 0,00 [-0,02; 0,03], p = 0,86	RR: p = 0,21 OR: p = 0,21 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 2,32 [0,99; 5,45], p = 0,05 OR = 2,56 [1,00; 6,57], p = 0,05 ARR = 0,09 [0,00; 0,17], p = 0,05 RR = 1,40 [1,00; 1,96], p = 0,05 OR = 1,44 [1,00; 2,08], p = 0,05 ARR = 0,03 [-0,00; 0,06], p = 0,05	RR: p = 0,28 OR: p = 0,27 ARR: p = 0,20
Angst 1-90 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 0,30 [0,08; 1,08], p = 0,07 OR = 0,30 (0,08; 1,08], p = 0,06 ARR = -0,01 [-0,03; -0,00], p = 0,05 RR = 1,84 [0,34; 9,98], p = 0,48 OR = 1,85 [0,34; 10,19], p = 0,48 ARR = 0,01 [-0,01; 0,02], p = 0,47	RR: p = 0,09 (Hinweis) OR: p = 0,09 (Hinweis) ARR: p = 0,07 (Hinweis)
Gynäkomastie 1-180 Tage			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 5,59 [1,26; 24,83], p = 0,02 OR = 5,73 [1,27; 25,77], p = 0,02 ARR = 0,02 [0,01; 0,04], p = 0,008 RR = 1,00 [0,32; 3,06], p = 0,99 OR = 1,00 [0,32; 3,11], p = 0,99 ARR = -0,00 [-0,02; 0,02], p = 0,99	RR: p = 0,07 (Hinweis) OR: p = 0,07 (Hinweis) ARR: p = 0,05 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 3,96 [1,35; 11,67], p = 0,01 OR = 4,09 [1,36; 12,26], p = 0,01 ARR = 0,03 [0,01; 0,05], p = 0,005 RR = 1,56 [0,61; 4,00], p = 0,35 OR = 1,58 [0,61; 4,11], p = 0,35 ARR = 0,01 [-0,01; 0,03], p = 0,35	RR: p = 0,20 (Hinweis) OR: p = 0,20 (Hinweis) ARR: p = 0,15 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 6,49 [0,80; 52,95], p = 0,08 OR = 6,85 [0,81; 57,94], p = 0,08 ARR = 0,05 [0,00; 0,10], p = 0,05 RR = 2,20 [1,05; 4,58], p = 0,04 OR = 2,23 [1,06; 4,72], p = 0,04 ARR = 0,02 [0,00; 0,03], p = 0,03	RR: p = 0,34 OR: p = 0,33 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 1-90 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,60 [0,48; 0,76], p < 0,0001 OR = 0,54 [0,41; 0,71], p < 0,0001 ARR = -0,09 [-0,13; -0,05], p < 0,0001 RR = 0,90 [0,49; 1,66], p = 0,74 OR = 0,89 [0,44; 1,78], p = 0,74 ARR = -0,01 [-0,09; 0,06], p = 0,74	RR: p = 0,22 OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,09 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 1-180 Tage			
Region	Deutschland Europa	RR = 0,29 [0,11; 0,82], p = 0,02 OR = 0,22 [0,06; 0,73], p = 0,01 ARR = -0,24 [-0,41; -0,07], p = 0,006 RR = 0,74 [0,59; 0,94], p = 0,01 OR = 0,67 [0,49; 0,91], p = 0,01 ARR = -0,08 [-0,14; -0,02], p = 0,01	RR: p = 0,08 (Hinweis) OR: p = 0,08 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 0,92 [0,60; 1,40], p = 0,69 OR = 0,89 [0,49; 1,61], p = 0,69 ARR = -0,03 [-0,15; 0,10], p = 0,69 RR = 0,66 [0,55; 0,79], p < 0,0001 OR = 0,57 [0,45; 0,73], p < 0,0001 ARR = -0,10 [-0,14; -0,06], p < 0,0001	RR: p = 0,15 (Hinweis) OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,26
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 1,11 [0,98; 1,26], p = 0,10 OR = 1,20 [0,97; 1,48], p = 0,10 ARR = 0,04 [-0,01; 0,09], p = 0,10 RR = 1,44 [1,03; 2,01], p = 0,03 OR = 1,72 [1,04; 2,82], p = 0,03 ARR = 0,12 [0,009; 0,23], p = 0,03	RR: p = 0,16 (Hinweis) OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,22
Knochenmetastasen (*Time-to-event* Analyse)	Ja Nein	HR = 0,61[0,52; 0,72], p < 0,0001 HR = 0,92 [0,60; 1,40], p = 0,68	p = 0,10 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-90 Tage			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,41 [0,27; 0,62], p < 0,0001 OR = 0,37 [0,24; 0,59], p < 0,0001 ARR = -0,09 [-0,13; -0,05], p < 0,0001 RR = 0,57 [0,37; 0,89], p = 0,01 OR = 0,54 [0,33; 0,88], p = 0,01 ARR = -0,05 [-0,09; -0,01], p = 0,01	RR: p = 0,27 OR: p = 0,29 ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,40 [0,28; 0,55], p < 0,0001 OR = 0,36 [0,25; 0,51], p < 0,0001 ARR = -0,09 [-0,13; -0,06], p < 0,0001 RR = 1,42 [0,63; 3,18], p = 0,39 OR = 1,46 [0,61; 3,50], p = 0,39 ARR = 0,03 [-0,04; 0,09], p = 0,40	RR: p = 0,004 (Beleg) OR: p = 0,004 (Beleg) ARR: p = 0,0008 (Beleg)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage			
Region	Europa Nicht-Europa	RR = 0,56 [0,42; 0,74], p < 0,0001 OR = 0,49 [0,35; 0,69], p < 0,0001 ARR = -0,10 [-0,15; -0,05], p < 0,0001 RR = 0,79 [0,56; 1,12], p = 0,18 OR = 0,76 [0,51; 1,13], p = 0,18 ARR = -0,03 [-0,08; 0,02], p = 0,18	RR: p = 0,12 (Hinweis) OR: p = 0,10 (Hinweis) ARR: p = 0,04 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse 1-180 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,57 [0,45; 0,72], p < 0,0001 OR = 0,50 [0,38; 0,67], p < 0,0001 ARR = -0,09 [-0,13; -0,06], p < 0,0001 RR = 1,39 [0,76; 2,55], p = 0,28 OR = 1,46 [0,73; 2,93], p = 0,28 ARR = 0,04 [-0,04; 0,12], p = 0,29	RR: p = 0,006 (Beleg) OR: p = 0,005 (Beleg) ARR: p = 0,002 (Beleg)
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Knochenmetastasen (dichotome Analyse)	Ja Nein	RR = 1,11 [0,95; 1,30], p = 0,20 OR = 1,16 [0,93; 1,45], p = 0,20 ARR = 0,03 [-0,02; 0,08], p = 0,20 RR = 1,87 [1,21; 2,88], p = 0,005 OR = 2,26 [1,29; 3,96], p = 0,004 ARR = 0,15 [0,05; 0,24], p = 0,004	RR: p = 0,03 (Beleg) OR: p = 0,03 (Beleg) ARR: p = 0,04 (Beleg)
Knochenmetastasen (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	Ja Nein	*Rate Ratio* = 0,52 [0,41; 0,65], p < 0,0001 *Rate Ratio* = 0,92 [0,47; 1,82], p = 0,81	p = 0,08 (Hinweis)
Knochenmetastasen (*Time-to-event* Analyse)	Ja Nein	HR = 0,55 [0,45; 0,67], p < 0,0001 HR = 1,20 [0,73; 1,99], p = 0,47	p = 0,01 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage			
Region	Deutschland Europa	RR = 0,06 [0,00; 1,01], p = 0,05 OR = 0,05 [0,00; 0,88], p = 0,04 ARR = -0,19 [-0,31; -0,07], p = 0,002 RR = 0,20 [0,11; 0,38], p < 0,00001 OR = 0,18 [0,09; 0,35], p < 0,00001 ARR = -0,10 [-0,14; -0,07], p < 0,00001	RR: p = 0,41 OR: p = 0,39 ARR: p = 0,18 (Hinweis)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 0,15 [0,08; 0,29], p < 0,0001 OR = 0,13 [0,07; 0,26], p < 0,0001 ARR = -0,14 [-0,18; -0,10], p < 0,0001 RR = 0,30 [0,17; 0,52], p < 0,0001 OR = 0,27 [0,15; 0,49], p < 0,0001 ARR = -0,08 [-0,12;-0,06], p < 0,0001	RR: p = 0,12 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,05 (Beleg)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 0,20 [0,07; 0,55], p = 0,002 OR = 0,16 [0,05; 0,49], p = 0,001 ARR = -0,17 [-0,25; -0,08], p = 0,0002 RR = 0,22 [0,14; 0,35], p < 0,0001 OR = 0,20 [0,13; 0,32], p < 0,0001 ARR = -0,10 [-0,13; -0,07], p < 0,0001	RR: p = 0,82 OR: p = 0,73 ARR: p = 0,14 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,20 [0,13; 0,32], p < 0,0001 OR = 0,18 [0,11; 0,28], p < 0,0001 ARR = -0,12 [-0,15; -0,09], p < 0,0001 RR = 0,32 [0,09; 1,13], p = 0,08 OR = 0,31 [0,08; 1,12], p = 0,07 ARR = -0,05 [-0,10; -0,00], p = 0,05	RR: p = 0,50 OR: p = 0,44 ARR: p = 0,01 (Beleg)
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage			
Region	Deutschland Europa	RR = 0,09 [0,01; 0,63], p = 0,02 OR = 0,06 [0,008; 0,51], p = 0,01 ARR = -0,26 [-0,41; -0,12], p = 0,0004 RR = 0,36 [0,24; 0,53], p < 0,0001 OR = 0,31 [0,20; 0,48], p < 0,0001 ARR = -0,13 [-0,17; -0,08], p < 0,0001	RR: p = 0,17 (Hinweis) OR: p = 0,14 (Hinweis) ARR: p = 0,08 (Hinweis)
Gleason-Score	≤ 7 ≥ 8	RR = 0,23 [0,14; 0,36], p < 0,0001 OR = 0,19 [0,11; 0,31], p < 0,0001 ARR = -0,17 [-0,21; -0,12], p < 0,0001 RR = 0,41 [0,28; 0,60], p < 0,0001 OR = 0,36 [0,24; 0,55], p < 0,0001 ARR = -0,11 [-0,16;-0,07], p < 0,0001	RR: p = 0,05 (Beleg) OR: p = 0,05 (Beleg) ARR: p = 0,13 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage			
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,29 [0,22; 0,39], p < 0,0001 OR = 0,24 [0,17; 0,34], p < 0,0001 ARR = -0,16 [-0,20; -0,13], p < 0,0001 RR = 0,51 [0,20; 1,28], p = 0,15 OR = 0,48 [0,18; 1,30], p = 0,15 ARR = -0,04 [-0,10; 0,01], p = 0,13	RR: p = 0,26 OR: p = 0,19 (Hinweis) ARR: p = 0,0007 (Beleg)
Studienabbruch aufgrund Unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Gleason-Score (Dichotome Analyse)	≤ 7 ≥ 8	RR = 0,59 [0,45; 0,77], p = 0,0001 OR = 0,51 [0,36; 0,72], p = 0,0001 ARR = -0,11 [-0,17; -0,06], p < 0,0001 RR = 0,75 [0,57; 0,98], p = 0,03 OR = 0,69 [0,50; 0,97], p = 0,03 ARR = -0,06 [-0,12;-0,01], p = 0,03	RR: p = 0,21 OR: p = 0,20 (Hinweis) ARR: p = 0,19 (Hinweis)
Knochenmetastasen	Ja Nein	RR = 0,65 [0,54; 0,79], p < 0,0001 OR = 0,57 [0,44; 0,73], p < 0,0001 ARR = -0,10 [-0,14; -0,06], p < 0,0001 RR = 0,66 [0,32; 1,37], p = 0,26 OR = 0,63 [0,28; 1,42], p = 0,26 ARR = -0,04 [-0,11; 0,03], p = 0,25	RR: p = 0,97 OR p = 0,82 ARR: p = 0,14 (Hinweis)
Gleason-Score (Time-to-event Analyse)	≤ 7 ≥ 8	HR = 0,29 [0,21; 0,40], p < 0,0001 HR = 0,42 [0,31; 0,58], p < 0,0001	p = 0,15 (Hinweis)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-90 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 2,99 [0,61; 14,75], p = 0,18 OR = 3,01 [0,61; 14,98], p = 0,18 ARR = 0,01 [-0,00; 0,02], p = 0,16 RR = 0,31 [0,06; 1,51], p = 0,15 OR = 0,30 [0,06; 1,51], p = 0,15 ARR = -0,01 [-0,03; 0,00], p = 0,13	RR: p = 0,05 (Beleg) OR: p = 0,05 (Beleg) ARR: p = 0,05 (Beleg)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 2,70 [0,54; 13,62], p = 0,23 OR = 2,80 [0,53; 14,76], p = 0,23 ARR = 0,03 [-0,02; 0,08], p = 0,21 RR = 0,48 [0,12; 1,90], p = 0,29 OR = 0,48 [0,12; 1,91], p = 0,29 ARR = -0,00 [-0,01; 0,00], p = 0,29	RR: p = 0,11 (Hinweis) OR: p = 0,11 (Hinweis) ARR: p = 0,16 (Hinweis)
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage			
Alter	< 75 ≥ 75	RR = 1,50 [0,54; 4,17], p = 0,44 OR = 1,50 [0,53; 4,25], p = 0,44 ARR = 0,01 [-0,01; 0,02], p = 0,44 RR = 0,43 [0,18; 1,04], p = 0,06 OR = 0,42 [0,17; 1,04], p = 0,06 ARR = -0,03 [-0,06; 0,00], p = 0,06	RR: p = 0,07 (Hinweis) OR: p = 0,07 (Hinweis) ARR: p = 0,04 (Beleg)

Endpunkt Subgruppe	Kategorie	Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert	p-Wert der Interaktion
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse 1-180 Tage			
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 1,89 [0,57; 6,27], p = 0,30 OR = 1,96 [0,56; 6,92], p = 0,29 ARR = 0,03 [-0,03; 0,10], p = 0,29 RR = 0,51 [0,23; 1,13], p = 0,10 OR = 0,50 [0,22; 1,13], p = 0,09 ARR = -0,01 [-0,02; 0,00], p = 0,09	RR: p = 0,07 (Hinweis) OR: p = 0,07 (Hinweis) ARR: p = 0,17 (Hinweis)
Tod aufgrund Unerwünschter Ereignisse zum Zeitpunkt der finalen Analyse			
Alter (Dichotome Analyse)	< 75 ≥ 75	RR = 2,21 [1,02; 4,82], p = 0,05 OR = 2,26 [1,02; 5,01], p = 0,04 ARR = 0,02 [0,00; 0,04], p = 0,04 RR = 0,68 [0,37; 1,25], p = 0,21 OR = 0,66 [0,35; 1,27], p = 0,21 ARR = -0,03 [-0,06; 0,01], p = 0,21	RR: p = 0,02 (Beleg) OR: p = 0,02 (Beleg) ARR: p = 0,04 (Beleg)
Viszerale Erkrankung (Lunge und/oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings	Ja Nein	RR = 2,16 [0,77; 6,11], p = 0,15 OR = 2,30 [0,76; 6,97], p = 0,14 ARR = 0,05 [-0,02; 0,13], p = 0,14 RR = 0,96 [0,57; 1,61], p = 0,86 OR = 0,95 [0,55; 1,64], p = 0,86 ARR = -0,00 [-0,02; 0,02], p = 0,86	RR: p = 0,17 (Hinweis) OR: p = 0,16 (Hinweis) ARR: p = 0,14 (Hinweis)
Alter (Auswertungen nach 100 Patientenjahren)	< 75 ≥ 75	*Rate Ratio* = 1,06 [0,23; 4,92], p = 0,94 *Rate Ratio* = 0,32 [0,12; 0,83], p = 0,02	p = 0,20 (Hinweis)

Endpunkt **Subgruppe**	**Kategorie**	**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe** **Effektschätzer, 95 %-KI, p-Wert**	**p-Wert der Interaktion**
Alter (*Time-to-event* Analyse)	< 75 ≥ 75	HR = 1,14 [0,50; 2,56], p = 0,76 HR = 0,34 [0,18; 0,65], p = 0,001	p = 0,02 (Beleg)
ARR = Absolute Risikoreduktion; CTCAE = *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; SMD = *Standardized Mean Difference*			

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 einer randomisierten kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie (PREVAIL) mit insgesamt 1.717 erwachsenen mCRCP-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen einen Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert war.

Studienpopulationsebene (= Zulassungspopulationsebene)

Im Vergleich zu einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (in Modul 4 als Vergleichsgruppe bezeichnet) erwies sich die Behandlung mit Enzalutamid auf Studienpopulationsebene bezüglich der Endpunkte „Gesamtüberleben“, „radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)“, „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“, „Schmerz“, „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „Unerwünschte Ereignisse“„Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und hinsichtlich „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ als die statistisch signifikant überlegene Therapie. Bei den sonstigen Endpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen Enzalutamid und der Vergleichsgruppe.

- „Gesamtüberleben“

Die Patienten in der Enzalutamid-Gruppe zeigten gegenüber den Patienten in der Vergleichsgruppe einen erheblichen Überlebensvorteil. Die *Hazard Ratio* betrug 0,71 (95 %-KI [0,60; 0,84], p < 0,0001).

- „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Für den Endpunkt „radiographisch progressionsfreies Überleben“ zeigte sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,19 (95 %-KI [0,15; 0,23]) und einem p-Wert von p < 0,0001 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. Für die Patienten im Enzalutamid-Arm wurde die mediane Zeit für das radiographisch progressionsfreie Überleben noch nicht erreicht (95 %-KI [13,8; n.e.]), während es in der Vergleichgruppe 3,9 Monate betrug (95 %-KI [3,7; 5,4]).

- „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“

Die mediane „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ betrug bei Patienten der Enzalutamid-Gruppe 31,1 Monate (95 %-KI [29,5; n.e.]) im Vergleich zu 31,3 Monaten (95 %-KI [23,9; n.e.]) in der Vergleichsgruppe. Die *Hazard Ratio* war mit einem Wert von 0,72 (95 %-KI [0,61; 0,84], p < 0,0001) statistisch signifikant zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. Innerhalb der Unterteilung des Endpunkts „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ in die Einzeldomänen „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“, „Zeit bis zur Knochenoperation“, „Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur“, „Zeit bis zur Rückenmarkkompression“ und „Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ ergab sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,69 (95 %-KI [0,57; 0,84]) und einem p-Wert von p = 0,0003 („Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“) sowie mit einer *Hazard Ratio* von 0,45 (95 %-KI [0,25; 0,83], p = 0,01, „Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“) jeweils ein signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid.

- „Schmerz“

Innerhalb des Endpunkts „Schmerz“ zeigten sich bezüglich der Veränderung der „mittleren Schmerzintensität (*mean pain intensity score*)“ in Woche 13 mit einer SMD von -0,34 (95 %-KI [-0,44; -0,23], p < 0,0001) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe. In Woche 25 zeigten sich keine Unterschiede mehr zwischen den beiden Behandlungsgruppen (SMD = -0,19; 95 %-KI [-0,32; -0,06], p = 0,004). Im Rahmen weiterer kontinuierlicher Datenauswertungen für den „Stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain severity score*)“ in Woche 13 (SMD = -0,30; 95 %-KI [-0,40; -0,19], p < 0,0001) und in Woche 25 (SMD = -0,16; 95 %-KI [-0,29; -0,04], p = 0,01) sowie für die „Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (*pain interference score*)“ in Woche 13 (SMD = -0,27 ; 95 %-KI [-0,37; -0,16], p < 0,0001) und in Woche 25 (SMD = -0,22 ; 95 %-KI [-0,35; -0,09], p = 0,0009), konnten ebenso keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen gezeigt werden.

- „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“

Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ wurde in der Enzalutamid-Gruppe nicht erreicht (Enzalutamid: n.e. (95 %-KI [n.e.; n.e.]). In der Vergleichsgruppe betrug die mediane Zeit zum Zeitpunkt der Datenerhebung Die *Hazard Ratio* von 0,56 (95 %-KI [0,47; 0,67]) 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 ebenso in der Auswertung des Endpunkts „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“ bestätigt. Während der Median für diesen Endpunkt in der Enzalutamid-Gruppe zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht erreicht war (95 %-KI [22,5; n.e.]), betrug er in der Vergleichsgruppe 15,7 Monate (95 %-KI [12,1; 21,5]). Die *Hazard Ratio* lag hier bei einem Wert von 0,57 (95 %-KI [0,49; 0,67], p < 0,0001).

- „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

Die „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ betrug für Patienten im Enzalutamid-Arm 28,0 Monate (95 %-KI [25,8; n.e.]). Damit begann eine zytotoxische Chemotherapie 17,2 Monate später als bei Patienten im Vergleichsarm (10,8 Monate (95 %-KI [9,7; 12,2]). Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,35 (95 %-KI [0,30; 0,40], p < 0,0001) als die statistisch signifikant überlegene Therapie.

- „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P und EQ-5D“

Bei der Untersuchung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ ergab sich in Woche 13 (SMD = 0,28 (95 %-KI [0,18; 0,39]), p < 0,0001) und Woche 25 (SMD = 0,22 (95 %-KI [0,10; 0,35]), p = 0,0006) gegenüber Studienbeginn im Rahmen der kontinuierlichen Datenauswertung ein Vorteil zugunsten von Enzalutamid. Dieser Vorteil konnte weiterhin auf Ebene der Gesamtpunktzahl FACT-G (Woche 13: SMD = 0,24 (95 %-KI [0,13; 0,34], p < 0,0001); Woche 25: SMD = 0,22 (95 %-KI [0,09; 0,34], p = 0,0008) und, mit Ausnahme der Subskala „Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ (Woche 13: SMD = 0,07 (95 %-KI [-0,03; 0,18], p = 0,18); Woche 25: SMD = 0,09 (95 %-KI [-0,03; 0,22], p = 0,15)) und „Körperliches Wohlbefinden“ in Woche 25 (SMD = 0,06 (95 %-KI [-0,07; 0,18], p = 0,37)), auch auf Ebene aller einzelnen Subskalen nachgewiesen werden (Körperliches Wohlbefinden (Woche 13: SMD = 0,15; 95 %-KI [0,05; 0,26], p = 0,004), Seelisches Wohlbefinden (Woche 13: SMD = 0,23; 95 %-KI [0,12; 0,33], p < 0,0001; Woche 25: SMD = 0,29; 95 %-KI [0,16; 0,42], p < 0,0001), Funktionelles Wohlbefinden (Woche 13: SMD = 0,20; 95 %-KI [0,09; 0,30], p = 0,0002; Woche 25: SMD = 0,18; 95 %-KI [0,05; 0,30], p = 0,006), Prostatakarzinom-Subskala (Woche 13: SMD = 0,26; 95 %-KI [0,16; 0,36], p < 0,0001; Woche 25: SMD = 0,15; 95 %-KI [0,02; 0,27], p = 0,02). Diese Ergebnisse wurden durch die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ gestützt. Bei der Betrachtung der Veränderung in Woche 13 und 25 gegenüber Studienbeginn zeigte sich hier ebenfalls ein Vorteil für Enzalutamid, wobei die SMD für den Unterschied zwischen den Therapiegruppen in der 13. Woche 0,23 (95 %-KI [0,13; 0,34], p < 0,0001) und in der 25. Woche 0,15 (95 %-KI [0,02; 0,28], p = 0,02) betrug.

- „Unerwünschte Ereignisse“

Die Auswertung des Sicherheitsendpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ standardisiert auf 100 Patientenjahre und unter Einbeziehung der Behandlungsdauer, zeigte mit einer *Rate Ratio* von 0,49 (95 %-KI [0,46; 0,53], p < 0,0001) eine statistisch signifikante Überlegenheit der Enzalutamid-Gruppe.

- „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

Eine Behandlung mit Enzalutamid senkte das Risiko um 7 % in den ersten 90 Tagen (-0,07 (95 %-KI [-0,11; -0,04], p < 0,0001) und um 9 % in den ersten 180 Tagen (-0,09 (95 %-KI [-0,13; -0,05], p < 0,0001) ein „Unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3“ zu erlangen. Dieses Ergebnis konnte zudem anhand des Relativen Risikos (1-90 Tage: 0,64 (95 %-KI

[0,51; 0,79], p < 0,0001; 1-180 Tage: 0,69 (95 %-KI [0,58; 0,81], p < 0,0001) und des *Odds Ratios* (1-90 Tage: 0,58 (95 %-KI [0,45; 0,76], p < 0,0001; 1-180 Tage: 0,61 (95 %-KI [0,49; 0,76], p < 0,0001) bestätigt werden. Ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Enzalutamid-Gruppe konnte auch zum Zeitpunkt der finalen Analyse mittels Zeitadjustierung nachgewiesen werden. Ein „Unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3“ trat im Enzalutamid-Arm (22,3 Monate (95 %-KI [19,0 28,3]) neun Monate später als im Vergleichsarm (13,3 Monate (95 %-KI [11,1; 18,2]) auf. Die *Hazard Ratio* lag bei einem Wert von 0,66 (95 %-KI [0,57; 0,84], p < 0,0001). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid zeigte sich auch in der auf 100 Patientenjahre adjustierten Auswertung (*Rate Ratio*: 0,55 (95 %-KI [0,46; 0,65], p < 0,0001).

- „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

In der vorliegenden Studie zum Vergleich von Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe ist das Risiko eines „Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses“ sowohl in den ersten 90 Tagen (ARR: -0,07 (95 %-KI [-0,10; -0,04], p < 0,0001)) als auch in den ersten 180 Tagen (ARR: -0,07 (95 %-KI [-0,11; -0,04], p < 0,0001)) um 7 % reduziert. Das Relative Risiko, ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu erleiden, weist mit einem Wert von 0,48 (95 %-KI: [0,35; 0,64]; p < 0,0001; 1-90 Tage) und 0,64 (95 %-KI: [0,52; 0,80]; p < 0,0001; 1-180 Tage) einen signifikanten Vorteil für Patienten in der Enzalutamid-Gruppe auf. Das *Odds Ratio* betrug 0,44 (95 %-KI: [0,32; 0,61]; p < 0,0001; 1-90 Tage) und 0,59 (95 %-KI: [0,46; 0,77]; p < 0,0001; 1-180 Tage). Der Vorteil von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe konnte zum Zeitpunkt der finalen Analyse anhand des *Rate Ratio* von 0,57 (95 %-KI: [0,46; 0,70]; p < 0,0001) und des *Hazard Ratio* 0,63 (95 %-KI: [0,53; 0,76]; p < 0,0001) bestätigt werden.

- „Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Der Vorteil von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe in Bezug auf die Sicherheit schlägt sich auch bei den Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse durchweg bei allen Analysen nieder. So brachen lediglich 3,0 % (26/871) der Enzalutamid-Patienten gegenüber 13,7 % (116/844) der Patienten in der Vergleichsgruppe in den ersten 90 Tagen und 6,3 % (55/871) gegenüber 20,3 % (171/844) in den ersten 180 Tagen die Therapie vorzeitig aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (1-90 Tage: RR: 0,22 (95 %-KI: [0,14; 0,33]); p < 0,0001; OR: 0,19 (95 %-KI: [0,13; 0,30]); p < 0,0001; ARR: -0,11 (95 %-KI: [-0,13; -0,08]); p < 0,0001) (1-180 Tage: RR: 0,31 (95 %-KI: [0,23; 0,42]); p < 0,0001; OR: 0,27 (95 %-KI: [0,19; 0,37]); p < 0,0001; ARR: -0,14 (95 %-KI: [-0,17; -0,11]); p < 0,0001). Der Unterschied ist statistisch signifikant und zeigt sich trotz unterschiedlich langer Behandlungsdauer auch zum Zeitpunkt der finalen Analyse (RR: 0,66 (95 %-KI: [0,56; 0,80]); p < 0,0001; OR: 0,60 (95 %-KI: [0,47; 0,75]); p < 0,0001; ARR: -0,09 (95 %-KI: [-0,13; -0,05]); p < 0,0001). Enzalutamid erwies sich mit einer *Hazard Ratio* von 0,35 (95 %-KI: [0,28; 0,44]; p < 0,0001) und einer *Rate Ratio* von 0,31 (95 %-KI: [0,23; 0,43]; p < 0,0001) als die signifikant überlegene Therapie.

- „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Die Auswertung des Sicherheitsendpunkts „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zeigte mit einer *Hazard Ratio* von 0,56 (95 %-KI [0,34; 0,92], p = 0,02) eine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten der Enzalutamid-Gruppe.

Im Rahmen der dichotomen Datenauswertungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse zeigte sich bei den Sicherheitsparametern „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ein für die Enzalutamid-Gruppe im Vergleich zum Vergleichsarm um 4 – 6 % erhöhtes Risiko, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden (Unerwünschte Ereignisse: ARR: 0,04 (95 %-KI [0,02; 0,06], p = 0,0005; RR: 1,04 (95 %-KI [1,02; 1,06], p = 0,0005; OR: 2,26 (95 %-KI [1,42; 3,62], p = 0,0006; Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3: ARR: 0,06 (95 %-KI [0,01; 0,10], p = 0,01; RR: 1,16 (95 %-KI [1,03; 1,30], p = 0,01; OR: 1,28 (95 %-KI [1,05; 1,55], p = 0,01; Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: ARR: 0,05 (95 %-KI [0,01; 0,10], p = 0,02; RR: 1,20 (95 %-KI [1,03; 1,39], p = 0,02; OR: 1,29 (95 %-KI [1,05; 1,59], p = 0,02). Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten in den beiden Behandlungsarmen (mediane Behandlungsdauer 16,6 Monate im Enzalutamid-Arm bzw. 4,6 Monate im Vergleichsarm), lässt sich aus den gewonnenen Daten zum Zeitpunkt der finalen Analyse keine Aussage treffen.

Für alle weiteren Auswertungen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Subgruppenebene

Für alle Endpunkte wurden Analysen auf Subgruppenebene durchgeführt. Dabei waren Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „radiographisch progressionsfreies Überleben“, „Zeit bis ersten skelettbezogenen Ereignis“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ und sicherheitsbezogene 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 0 dargestellt. Im Folgenden werden alle Endpunkte im Hinblick auf die Ergebnisse der Subgruppenanalysen beleuchtet. Dabei werden zunächst die Endpunkte mit statistisch signifikantem Vorteil von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe auf Studienpopulationsebene betrachtet, anschließend folgen die Endpunkte ohne signifikante Unterschiede auf Studienpopulationsebene.

Schlussfolgerungen aus beobachteten Hinweisen/Belegen unterliegen den bekannten Einschränkungen für *post hoc*-Analysen und multiplem Testen. Zudem war die Fallzahl der Studie nicht dafür berechnet, Effekte in Subgruppen zu zeigen.

Weiterhin ist zu beachten, dass die Subgruppenmerkmale *Gleason-Sore* (≤ 7 vs. ≥ 8), viszerale Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings (ja/nein) sowie Knochenmetastasen (ja/nein) bereits mit einer unterschiedlichen Prognose für die Patienten verbunden sind. Patienten mit einem hohen *Gleason-Score*, einer viszeralen Erkrankung und schon vorhandenen Knochenmetastasen weisen *per se* eine schlechtere Prognose als Patienten ohne diese Erkrankung auf.

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

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind ausführlich in Abschnitt 4.3.1.3.2.18 dargestellt und diskutiert.

Tabelle 4-230: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PREVAIL

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Mortalität					
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	32,4 [30,1; n.e.]	845	30,2 [28,0; n.e.]	0,71 [0,60; 0,84]	< 0,0001
Morbidität					
Radiographisch progressionsfreies Überleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
832	n.e. [13,8; n.e.]	801	3,9 [3,7; 5,4]	0,19 [0,15; 0,23]	< 0,0001
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	31,1 [29,5; n.e.]	845	31,3 [23,9; n.e.]	0,72 [0,61; 0,84]	< 0,0001
Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	n.e. [31,1; n.e.]	845	31,3 [31,3; n.e.]	0,69 [0,57; 0,84]	0,0003
Zeit bis zur Knochenoperation zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,35; 1,88]	0,63

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	1,00 [0,63; 1,61]	0,98
Zeit bis zur Rückenmarkkompression zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	0,79 [0,51; 1,22]	0,28
Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	0,45 [0,25; 0,83]	0,01
Schmerz (BPI-SF)					
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Mittlere Schmerzintensität (mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 13					
763	Studienbeginn: 0,75 (0,98) in Woche 13: 0,96 (1,46)	604	Studienbeginn: 0,69 (0,96) in Woche 13: 1,36 (1,61)	-0,34 [-0,44; -0,23]	< 0,0001
Mittlere Schmerzintensität (mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 25					
698	Studienbeginn: 0,75 (0,98) in Woche 25: 1,02 (1,52)	358	Studienbeginn: 0,69 (0,96) in Woche 25: 1,17 (1,60)	-0,19 [-0,32; -0,06]	0,004
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 13					
770	Studienbeginn: 1,03 (1,32) in Woche 13: 1,42 (2,07)	611	Studienbeginn: 0,98 (1,28) in Woche 13: 1,95 (2,28)	-0,30 [-0,40; -0,19]	< 0,0001

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 25					
705	Studienbeginn: 1,03 (1,32) in Woche 25: 1,47 (2,11)	360	Studienbeginn: 0,98 (1,28) in Woche 25: 1,70 (2,30)	-0,16 [-0,29; -0,04]	0,01
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 13					
734	Studienbeginn: 0,72 (1,22) in Woche 13: 1,02 (1,72)	589	Studienbeginn: 0,64 (1,16) in Woche 13: 1,34 (1,90)	-0,27 -0,37; -0,16]	< 0,0001
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 25					
674	Studienbeginn: 0,72 (1,22) in Woche 25: 0,99 (1,68)	344	Studienbeginn: 0,64 (1,16) in Woche 25: 1,17 (1,82)	-0,22 [-0,35; -0,09]	0,0009
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt) zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	21,8 [18,9; n.e.]	0,56 [0,47; 0,67]	< 0,0001
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund) zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	n.e. [22,5; n.e.]	845	15,7 [12,1; 21,5]	0,57 [0,49; 0,67]	< 0,0001

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
872	28,0 [25,8; n.e.]	845	10,8 [9,7; 12,2]	0,35 [0,30; 0,40]	< 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 13					
773	Studienbeginn: 119,59 (17,78) in Woche 13: 119,52 (19,32)	605	Studienbeginn: 119,41 (17,92) in Woche 13: 115,89 (20,47)	0,28 [0,18; 0,39]	< 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 25					
711	Studienbeginn: 119,59 (17,78) in Woche 25: 120,22 (19,23)	350	Studienbeginn: 119,41 (17,92) in Woche 25: 116,10 (19,92)	0,22 [0,10; 0,35]	0,0006
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 13					
788	Studienbeginn: 85,42 (13,48) in Woche 13: 85,30 (14,45)	615	Studienbeginn: 85,32 (13,37) in Woche 13: 82,87 (15,05)	0,24 [0,13; 0,34]	< 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 25					
725	Studienbeginn: 85,42 (13,48) in Woche 25: 85,76 (14,29)	356	Studienbeginn: 85,32 (13,37) in Woche 25: 82,94 (14,57)	0,22 [0,09; 0,34]	0,0008

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 13					
811	Studienbeginn: 24,83 (3,36) in Woche 13: 23,75 (4,39)	632	Studienbeginn: 24,77 (3,48) in Woche 13: 23,17 (4,75)	0,15 [0,05; 0,26]	0,004
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 25					
743	Studienbeginn: 24,83 (3,36) in Woche 25: 23,84 (4,32)	363	Studienbeginn: 24,77 (3,48) in Woche 25: 23,58 (4,24)	0,06 [-0,07; 0,18]	0,37
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 13					
806	Studienbeginn: 21,22 (6,01) in Woche 13: 21,66 (5,88)	631	Studienbeginn: 21,63 (5,82) in Woche 13: 21,57 (5,52)	0,07 [-0,03; 0,18]	0,18
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 25					
736	Studienbeginn: 21,22 (6,01) in Woche 25: 21,89 (5,40)	364	Studienbeginn: 21,63 (5,82) in Woche 25: 21,25 (5,64)	0,09 [-0,03; 0,22]	0,15
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 13					
799	Studienbeginn: 18,52 (3,81) in Woche 13: 19,39 (3,81)	626	Studienbeginn: 18,20 (4,07) in Woche 13: 18,40 (4,06)	0,23 [0,12; 0,33]	< 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 25					
736	Studienbeginn: 18,52 (3,81) in Woche 25: 19,45 (3,73)	360	Studienbeginn: 18,20 (4,07) in Woche 25: 18,41 (4,18)	0,29 [0,16; 0,42]	< 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 13					
802	Studienbeginn: 20,75 (5,67) in Woche 13: 20,52 (5,90)	627	Studienbeginn: 20,68 (5,69) in Woche 13: 19,64 (5,80)	0,20 [0,09; 0,30]	0,0002

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 25					
738	Studienbeginn: 20,75 (5,67) in Woche 25: 20,59 (5,71)	359	Studienbeginn: 20,68 (5,69) in Woche 25: 19,72 (5,74)	0,18 [0,05; 0,30]	0,006
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom-Subskala in Woche 13					
798	Studienbeginn: 34,22 (6,09) in Woche 13: 34,27 (6,53)	628	Studienbeginn: 34,04 (6,24) in Woche 13: 32,94 (7,00)	0,26 [0,16; 0,36]	< 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom-Subskala in Woche 25					
735	Studienbeginn: 34,22 (6,09) in Woche 25: 34,43 (6,54)	362	Studienbeginn: 34,04 (6,24) in Woche 25: 33,22 (6,93)	0,15 [0,02; 0,27]	0,02
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 13					
759	Studienbeginn: 77,15 (16,74) in Woche 25: 77,51 (15,99)	585	Studienbeginn: 75,94 (17,53) in Woche 25: 72,87 (18,38)	0,23 [0,13; 0,34]	< 0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 25					
704	Studienbeginn: 77,15 (16,74) in Woche 25: 77,67 (16,46)	344	Studienbeginn: 75,94 (17,53) in Woche 25: 74,10 (17,47)	0,15 [0,02; 0,28]	0,02

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Unerwünschte Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
1-90 Tage					
871	720 (82,7)	844	718 (85,1)	0,97 [0,93; 1,01] 0,84 [0,65; 1,08] -0,02 [-0,06; 0,01]	0,18 0,18 0,18
1-180 Tage					
871	791 (90,8)	844	768 (91,0)	1,00 [0,97; 1,03] 0,98 [0,70; 1,36] -0,00 [-0,03; 0,03]	0,90 0,90 0,90
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	844 (96,9)	844	787 (93,2)	1,04 [1,02; 1,06] 2,26 [1,42; 3,62] 0,04 [0,02; 0,06]	0,0005 0,0006 0,0005

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Unerwünschte Ereignisse					
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	71,5 [67,8; 75,5]	844	145,3 [137,4; 153,7]	0,49 [0,46; 0,53]	< 0,0001
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0,79 [0,62; 0,89]	844	0,76 [0,66; 0,89]	0,97 [0,87; 1,07]	0,49

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms*					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Bluthochdruck 1-90 Tage					
871	58 (6,7)	844	23 (2,7)	2,44 [1,52; 3,92] 2,55 [1,56; 4,17] 0,04 [0,02; 0,06]	0,0002 0,0002 0,0001
Bluthochdruck Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	32 (3,7)	844	13 (1,5)	2,39 [1,26; 4,51] 2,44 [1,27; 4,68] 0,02 [0,01; 0,04]	0,008 0,007 0,005
Bluthochdruck 1-180 Tage					
871	82 (9,4)	844	32 (3,8)	2,48 [1,67; 3,70] 2,64 [1,73; 4,01] 0,06 [0,03; 0,08]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Bluthochdruck Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	44 (5,1)	844	17 (2,0)	2,51 [1,45; 4,35] 2,59 [1,47; 4,57] 0,03 [0,01; 0,05]	0,001 0,001 0,0006
Bluthochdruck zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	121 (13,9)	844	40 (4,7)	2,93 [2,08; 4,14] 3,24 [2,24; 4,70] 0,09 [0,06; 0,12]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Bluthochdruck Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	63 (7,2)	844	23 (2,7)	2,65 [1,66; 4,24] 2,78 [1,71; 4,53] 0,05 [0,02; 0,07]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Bluthochdruck zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	10,3 [8,5; 12,3]	844	7,4 [5,4; 10,2]	1,39 [0,96; 2,01]	0,08
Bluthochdruck Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	5,3 [4,1; 6,9]	844	4,2 [2,8; 6,5]	1,26 [0,77; 2,06]	0,36
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Bluthochdruck zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	2,08 [1,44; 3,00]	< 0,0001
Bluthochdruck Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	1,86 [1,14;.3,03]	0,01

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Nicht-pathologische Frakturen 1-90 Tage					
871	12 (1,4)	844	14 (1,7)	0,83 [0,39; 1,79] 0,83 [0,38; 1,80] -0,00 [-0,01; 0,01]	0,63 0,63 0,63
Nicht-pathologische Frakturen Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	2 (0,2)	844	5 (0,6)	0,39 [0,08; 1,99] 0,39 [0,08; 2,00] 0,00 [-0,01; 0,00]	0,26 0,26 0,24
Nicht-pathologische Frakturen 1-180 Tage					
871	20 (2,3)	844	19 (2,3)	1,02 [0,55; 1,90] 1,02 [0,54; 1,93] 0,00 [-0,01; 0,01]	0,95 0,95 0,95
Nicht-pathologische Frakturen Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	3 (0,3)	844	6 (0,7)	0,49 [0,12; 1,93] 0,48 [0,12; 1,94] -0,00 [-0,01; 0,00]	0,30 0,30 0,30
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	68 (7,8)	844	25 (3,0)	2,64 [1,68; 4,13] 2,77 [1,74; 4,43] 0,05 [0,03; 0,07]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Nicht-pathologische Frakturen Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	15 (1,7)	844	9 (1,1)	1,62 [0,71; 3,67] 1,63 [0,71; 3,74] 0,01 [-0,01; 0,02]	0,25 0,25 0,25

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	5,8 [4,5; 7,4]	844	4,6 [3,1; 7,0]	1,25 [0,77; 2,02]	0,37
Nicht-pathologische Frakturen Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	1,3 [0,7; 2,3]	844	1,7 [0,8; 3,5]	0,77 [0,30; 1,98]	0,58
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Nicht-pathologische Frakturen zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	1,25 [0,77; 2,01]	0,37
Nicht-pathologische Frakturen Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,70 [0,29; 1,67]	0,42

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Stürze 1-90 Tage					
871	20 (2,3)	844	21 (2,5)	0,92 [0,50; 1,69] 0,92 [0,50; 1,71] -0,00 [-0,02; 0,01]	0,79 0,79 0,79
Stürze Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	0 (0,0)	844	2 (0,2)	0,19 [0,01; 4,03] 0,19 [0,01; 4,03] -0,00 [-0,01; 0,00]	1,00 0,94 0,94
Stürze 1-180 Tage					
871	37 (4,2)	844	33 (3,9)	1,09 [0,69; 1,72] 1,09 [0,68; 1,76] 0,00 [-0,02; 0,02]	0,72 0,72 0,72
Stürze Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	4 (0,5)	844	3 (0,4)	1,29 [0,29; 5,76] 1,29 [0,29; 5,80] 0,00 [-0,01; 0,01]	0,74 0,74 0,74
Stürze zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	101 (11,6)	844	45 (5,3)	2,18 [1,55; 3,05] 2,33 [1,62; 3,36] 0,06 [0,04; 0,09]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Stürze Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	12 (1,4)	844	6 (0,7)	1,94 [0,73; 5,14] 1,95 [0,73; 5,22] 0,01 [-0,00; 0,02]	0,18 0,18 0,17

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Stürze zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	8,6 [6,9; 10,6]	844	8,3 [6,1; 11,4]	1,03 [0,70; 1,51]	0,88
Stürze Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	1,0 [0,5; 1,9]	844	1,1 [0,4; 2,8]	0,92 [0,30; 2,80]	0,88
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Stürze zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	1,10 [0,77; 1,59]	0,60
Stürze Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,86 [0,31; 2,35]	0,76

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Restless Legs* Syndrom *1-90 Tage					
871	16 (1,8)	844	0 (0,0)	31,98 [1,92; 532,2] 32,58 [1,95; 543,8] 0,02 [0,01; 0,03]	n. b. 0,93 0,58
Restless Legs* Syndrom *Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	1 (0,1)	844	0 (0,0)	2,91 [0,12; 71,26] 2,91 [0,12; 71,54] 0,00 [-0,00; 0,00]	n. b. 0,96 0,97
Restless Legs* Syndrom *1-180 Tage					
871	17 (2,0)	844	2 (0,2)	8,24 [1,91; 35,54] 8,38 [1,93; 36,39] 0,02 [0,01; 0,03]	0,005 0,005 0,0006
Restless Legs* Syndrom *Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	1 (0,1)	844	0 (0,0)	2,91 [0,12; 71,26] 2,91 [0,12; 71,54] 0,00 [-0,00; 0,00]	n. b. 0,96 0,97
Restless Legs* Syndrom *zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	18 (2,1)	844	3 (0,4)	5,81 [1,72; 19,67] 5,92 [1,74; 20,16] 0,02 [0,01; 0,03]	0,005 0,005 0,001
Restless Legs* Syndrom *Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	1 (0,1)	844	0 (0,0)	2,91 [0,12; 71,26] 2,91 [0,12; 71,54] 0,00 [-0,00; 0,00]	n. b. 0,96 0,97

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Restless Legs* Syndrom *zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	1,5 [0,9; 2,7]	844	0,6 [0,1; 2,3]	2,75 [0,59; 12,85]	0,20
Restless Legs* Syndrom *Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0,1 [0,0; 0,4]	844	0,0 [0,0; 0,0]	n. b.	n. b.
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI**	**p-Wert**
Restless Legs* Syndrom *zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	5,14 [1,51; 17,54]	0,009
Restless Legs* Syndrom *Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	n. b.	n. b.

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung 1-90 Tage					
871	28 (3,2)	844	6 (0,7)	4,52 [1,88; 10,87] 4,64 [1,91; 11,26] 0,03 [0,01; 0,04]	0,0007 0,0007 0,0002
Kognitive Beeinträchtigung Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	0 (0,0)	844	1 (0,1)	0,32 [0,01; 7,92] 0,32 [0,01; 7,93] -0,00 [-0,00; 0,00]	1,00 0,96 0,97
Kognitive Beeinträchtigung 1-180 Tage					
871	36 (4,1)	844	10 (1,2)	3,49 [1,74; 6,98] 3,60 [1,77; 7,29] 0,03 [0,01; 0,04]	0,0004 0,0004 0,0001
Kognitive Beeinträchtigung Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	0 (0,0)	844	2 (0,2)	0,19 [0,01; 4,03] 0,19 [0,01; 4,03] -0,00 [-0,01; 0,00]	1,00 0,94 0,94
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	50 (5,7)	844	13 (1,5)	3,73 [2,04; 6,81] 3,89 [2,10; 7,22] 0,04 [0,02; 0,06]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Kognitive Beeinträchtigung Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0 (0,0)	844	2 (0,2)	0,19 [0,01; 4,03] 0,19 [0,01; 4,03] -0,00 [-0,01; 0,00]	1,00 0,94 0,94

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	4,2 [3,0; 5,9]	844	2,4 [1,2; 4,6]	1,77 [0,85; 3,69]	0,13
Kognitive Beeinträchtigung Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0,0 [0,0; n. b.]	844	0,4 [0,1; 1,9]	0,00 [0,00; n. b.]	1,00
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	2,74 [1,47; 5,08]	0,001
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Kognitive Beeinträchtigung Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,00 [0,00; n.b.]	1,00

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hitzewallungen 1-90 Tage					
871	133 (15,3)	844	58 (6,9)	2,22 [1,66; 2,98] 2,44 [1,77; 3,38] 0,08 [0,05; 0,11]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Hitzewallungen Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Hitzewallungen 1-180 Tage					
871	151 (17,3)	844	65 (7,7)	2,25 [1,71; 2,96] 2,51 [1,85; 3,42] 0,10 [0,07; 0,13]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Hitzewallungen Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	174 (20,0)	844	67 (7,9)	2,52 [1,93; 3,28] 2,90 [2,15; 3,91] 0,12 [0,09; 0,15]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Hitzewallungen Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	1 (0,1)	844	0 (0,0)	2,91 [0,12; 71,26] 2,91 [0,12; 71,54] 0,00 [-0,00; 0,00]	n. b. 0,96 0,97

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	14,7 [12,5; 17,4]	844	12,4 [9,5; 16,2]	1,19 [0,87; 1,63]	0,28
Hitzewallungen Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0,1 [0,0; 0,2]	844	0,0 [0,0; 0,0]	n. b.	n. b.
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Hitzewallungen zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	2,29 [1,73; 3,05]	< 0,0001
Hitzewallungen Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	n. b.	n. b.

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Fatigue 1-90 Tage					
871	268 (30,8)	844	215 (25,5)	1,21 [1,04; 1,41] 1,30 [1,05; 1,61] 0,05 [0,01; 0,10]	0,02 0,01 0,01
Fatigue Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	7 (0,8)	844	13 (1,5)	0,52 [0,21; 1,30] 0,52 [0,21; 1,30] -0,01 [-0,02; 0,00]	0,16 0,16 0,16
Fatigue 1-180 Tage					
871	321 (36,9)	844	264 (31,3)	1,18 [1,03; 1,35] 1,28 [1,05; 1,57] 0,06 [0,01; 0,10]	0,02 0,02 0,01
Fatigue Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	12 (1,4)	844	18 (2,1)	0,65 [0,31; 1,33] 0,64 [0,31; 1,34] -0,01 [-0,02; 0,00]	0,24 0,24 0,23
Fatigue zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	421 (48,3)	844	295 (35,0)	1,38 [1,23; 1,55] 1,74 [1,43; 2,11] 0,13 [0,09; 0,18]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
Fatigue Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	26 (3,0)	844	25 (3,0)	1,01 [0,59; 1,73] 1,01 [0,58; 1,76] 0,00 [-0,02; 0,02]	0,98 0,98 0,98

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Fatigue zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	35,7 [32,4; 39,3]	844	54,5 48,5; 61,1]	0,66 [0,56; 0,76]	< 0,0001
Fatigue Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	2,2 [1,3; 3,7]	844	4,6 [2,7; 7,8]	0,48 [0,23; 0,99]	0,05
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Fatigue zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	16,8 [13,4; 21,4]	844	n.e. [15,9; n.e.]	1,14 [0,98; 1,33]	0,09
Fatigue Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,51 [0,28; 0,91]	0,02

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Kopfschmerz 1-90 Tage					
871	50 (5,7)	844	48 (5,7)	1,01 [0,69; 1,48] 1,01 [0,67; 1,52] 0,00 [-0,02; 0,02]	0,96 0,96 0,96
Kopfschmerz Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	1 (0,1)	844	2 (0,2)	0,49 [0,04; 5,33] 0,48 [0,04; 5,35] -0,00 [-0,01; 0,00]	0,55 0,55 0,55
Kopfschmerz 1-180 Tage					
871	63 (7,2)	844	54 (6,4)	1,13 [0,80; 1,61] 1,14 [0,78; 1,66] 0,01 [-0,02; 0,03]	0,49 0,49 0,49
Kopfschmerz Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	2 (0,2)	844	2 (0,2)	0,97 [0,14; 6,86] 0,97 [0,14; 6,89] -0,00 [-0,00; 0,00]	0,97 0,97 0,97
Kopfschmerz zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	91 (10,4)	844	59 (7,0)	1,50 [1,09; 2,05] 1,55 [1,10; 2,19] 0,03 [0,01; 0,06]	0,01 0,01 0,01
Kopfschmerz Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	2 (0,2)	844	3 (0,4)	0,65 [0,11; 3,86] 0,65 [0,11; 3,87] -0,00 [-0,01; 0,00]	0,63 0,63 0,63

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Kopfschmerz zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	7,7 [6,1; 9,8]	844	10,9 [8,1; 14,7]	0,71 [0,48; 1,04]	0,08
Kopfschmerz Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0,2 [0,0; 2,0]	844	0,6 [0,1; 4,1]	0,31 [0,01; 7,33]	0,46
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Kopfschmerz zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	1,12 [0,80; 1,56]	0,53
Kopfschmerz Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,49 [0,08; 3,03]	0,44

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Angst 1-90 Tage					
871	7 (0,8)	844	12 (1,4)	0,57 [0,22; 1,43] 0,56 [0,22; 1,43] -0,01 [-0,02; 0,00]	0,23 0,23 0,22
Angst Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	0 (0,0)	844	1 (0,1)	0,32 [0,01; 7,92] 0,32 [0,01; 7,93] -0,00 [-0,00; 0,00]	1,00 0,96 0,97
Angst 1-180 Tage					
871	16 (1,8)	844	18 (2,1)	0,86 [0,44; 1,68] 0,86 [0,44; 1,70] -0,00 [-0,02; 0,01]	0,66 0,66 0,66
Angst Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	0 (0,0)	844	1 (0,1)	0,32 [0,01; 7,92] 0,32 [0,01; 7,93] -0,00 [-0,00; 0,00]	1,00 0,96 0,97
Angst zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	33 (3,8)	844	22 (2,6)	1,45 [0,86; 2,47] 1,47 [0,85; 2,55] 0,01 [-0,00; 0,03]	0,17 0,17 0,16
Angst Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0 (0,0)	844	2 (0,2)	0,19 [0,01; 4,03] 0,19 [0,01; 4,03] -0,00 [-0,01; 0,00]	1,00 0,94 0,94

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Angst zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	2,8 [1,8; 4,3]	844	4,1 [2,4; 6,9]	0,69 [0,35; 1,36]	0,28
Angst Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0,0 [0,0; n. b.]	844	0,4 [0,1; 1,5]	0,00 [0,00; n. b.]	1,00
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Angst zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,85 [0,48; 1,48]	0,55
Angst Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,00 [0,00; n. b.]	1,00

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe	
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gynäkomastie 1-90 Tage					
871	10 (1,1)	844	5 (0,6)	1,94 [0,67; 5,65] 1,95 [0,66 5,73] 0,01 [-0,00; 0,01]	0,23 0,22 0,21
Gynäkomastie Anteil CTCAE ≥ 3 1-90 Tage					
871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Gynäkomastie 1-180 Tage					
871	18 (2,1)	844	8 (0,9)	2,18 [0,95; 4,99] 2,21 [0,95; 5,10] 0,01 [-0,00; 0,02]	0,06 0,06 0,06
Gynäkomastie Anteil CTCAE ≥ 3 1-180 Tage					
871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	29 (3,3)	844	11 (1,3)	2,56 [1,28; 5,08] 2,61 [1,29; 5,26] 0,02 [0,01; 0,03]	0,008 0,007 0,005
Gynäkomastie Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0 (0,0)	844	0 (0,0)	n. b. n. b. n. b.	n. b. n. b. n. b.

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	2,5 [1,7; 3,5]	844	2,0 [1,1; 3,6]	1,21 [0,61; 2,40]	0,59
Gynäkomastie Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	0,0 [0,0; n. b.]	844	0,0 [0,0; n. b.]	n. b.	n. b.
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
Gynäkomastie zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	1,56 [0,77; 3,19]	0,22
Gynäkomastie Anteil CTCAE ≥ 3 zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	n. b.	n. b.

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
1-90 Tage					
871	114 (13,1)	844	173 (20,5)	0,64 [0,51; 0,79] 0,58 [0,45; 0,76] -0,07 [-0,11; -0,04]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
1-180 Tage					
871	178 (20,4)	844	251 (29,7)	0,69 [0,58; 0,81] 0,61 [0,49; 0,76] -0,09 [-0,13; -0,05]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	374 (42,9)	844	313 (37,1)	1,16 [1,03; 1,30] 1,28 [1,05; 1,55] 0,06 [0,01; 0,10]	0,01 0,01 0,01

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3					
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	31,7 [28,2; 35,7]	844	57,8 [50,8; 65,7]	0,55 [0,46; 0,65]	< 0,0001
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	22,3 [19,0; 28,3]	844	13,3 [11,1; 18,2]	0,66 [0,57; 0,77]	< 0,0001

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
1-90 Tage					
871	57 (6,5)	844	116 (13,7)	0,48 [0,35; 0,64] 0,44 [0,32; 0,61] -0,07 [-0,10; -0,04]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
1-180 Tage					
871	111 (12,7)	844	167 (19,8)	0,64 [0,52; 0,80] 0,59 [0,46; 0,77] -0,07 [-0,11; -0,04]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	279 (32,0)	844	226 (26,8)	1,20 [1,03; 1,39] 1,29 [1,05; 1,59] 0,05 [0,01; 0,10]	0,02 0,02 0,02

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	23,6 [20,5; 27,3]	844	41,7 [35,5; 49,0]	0,57 [0,46; 0,70]	< 0,0001
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [28,3; n.e.]	844	23,3 [16,1; n.e.]	0,63 [0,53; 0,76]	< 0,0001

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
1-90 Tage					
871	26 (3,0)	844	116 (13,7)	0,22 [0,14; 0,33] 0,19 [0,13; 0,30] -0,11 [-0,13; -0,08]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
1-180 Tage					
871	55 (6,3)	844	171 (20,3)	0,31 [0,23; 0,42] 0,27 [0,19; 0,37] -0,14 [-0,17; -0,11]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	148 (17,0)	844	216 (25,6)	0,66 [0,55; 0,80] 0,60 [0,47; 0,75] -0,09 [-0,13; -0,05]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse					
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	12,5 [9,9; 15,8]	844	39,9 [32,9; 48,4]	0,31 [0,23; 0,43]	< 0,0001
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [21,1; n.e.]	0,35 [0,28; 0,44]	< 0,0001

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse					
N	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**
1-90 Tage					
871	8 (0,9)	844	8 (0,9)	0,97 [0,37; 2,57] 0,97 [0,36; 2,59] -0,00 [-0,01; 0,01]	0,95 0,95 0,95
1-180 Tage					
871	16 (1,8)	844	21 (2,5)	0,74 [0,39; 1,41] 0,73 [0,38; 1,42] -0,01 [-0,02; -0,01]	0,36 0,36 0,35
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	37 (4,2)	844	32 (3,8)	1,12 [0,71; 1,78] 1,13 [0,70; 1,83] 0,00 [-0,01; 0,02]	0,63 0,63 0,63

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**	
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse					
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	3,1 [1,8; 5,5]	844	5,9 [3,2; 10,8]	0,53 [0,23; 1,22]	0,13
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse					
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,56 [0,34; 0,92]	0,02

a: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Enzalutamid-Arm: 1180,1 Jahre
b: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Vergleichsarm: 541,6 Jahre
ADT = Androgendeprivation; ARR = Absolute Risikoreduktion; CTCAE = *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten in der Auswertung, n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; SMD = *Standardized Mean Difference*

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 4-231: 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 4-232: 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 4-233: 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 4-234: 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 4-235: 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 4.3.2.1.2.***

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 verwendet.

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 4-236: 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 4-237: 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 4-238: 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 verwendet.

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 4-239: 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 4.3.2.3.2.***

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 metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist“* liegt eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie vor. Es handelt sich um eine placebokontrollierte Phase-III-Studie in welcher insgesamt 1.717 Patienten, aufgeteilt im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme Enzalutamid und Placebo (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. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d. h. weder Patient noch behandelnder Arzt waren über die zugewiesene Behandlungsgruppe informiert. Die Studie wurde nach Erreichen eines signifikanten Ergebnisses im Rahmen der Interimsanalyse beendet. Die Studie ist somit hinsichtlich ihres Designs der Evidenzstufe Ib zuzuordnen. [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b] Die Vollständigkeit des Studienpools wird 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. Für diese Patienten bestand nur die Möglichkeit in eine *open-label* Verlängerungsphase zu wechseln, nachdem das Zielkriterium zur Interimsanalyse erreicht wurde. 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 nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQs) oder ausgewählte *Preferred terms*“, „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad $\geq$ 3“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“, „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ und „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wurden zusätzlich die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS)“, „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“, „Schmerz“, „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“, „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ 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) 2012] und der *Prostate Cancer Working Group* [Bubley 1999, Scher 2008] zur Planung klinischer Studien in der Onkologie bzw. beim mCRPC.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte mit Ausnahme des Endpunktes „Schmerz“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ sowie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ als niedrig eingestuft. Um der differierenden Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen Rechnung zu tragen, wurden für die Sicherheitsparameter zusätzlich zeitadjustierte Auswertungen sowie Auswertung pro 100 Patientenjahre durchgeführt.

Die Auswertungspopulationen der Endpunkte „Schmerz“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D“ umfassten in Woche 25 aufgrund hoher *drop-out*-Raten weniger als 70 % der ITT-Population. Für die Auswertungen der Endpunkte in Woche 13 war eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen jedoch noch gewährleistet. Aufgrund der hohen *drop-out*-Raten im

Vergleichsarm konnte das ITT-Prinzip zwar für Woche 13, nicht jedoch für Woche 25 adäquat umgesetzt werden. Daher wurden die Verzerrungspotentiale auf Endpunktebene für die Auswertungen in Woche 13 als niedrig und für die Auswertungen in Woche 25 als hoch eingestuft.

Für randomisierte klinische Studien gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013b]. Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und größtenteils auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Beleglage

In seinem Methodenpapier 4.1. (S. 39) nennt das IQWiG Kriterien, die erfüllt sein müssen, wenn im Ausnahmefall aus lediglich einer Studie die Ergebnissicherheit „Beleg“ abgeleitet werden soll.

Neben dem Vorliegen des Studienberichts gemäß ICH-Richtlinien und dem Erfülltsein der auch sonst für einen Beleg geforderten Bedingungen müssen folgende besondere Anforderungen erfüllt sein:

- *„Die Studie ist multizentrisch und es gibt mindestens 10 Zentren.*
- *Der beobachtete Effektschätzer hat einen sehr kleinen zugehörigen p-Wert (p < 0,001).*
- *Das Ergebnis ist innerhalb der Studie konsistent: Für die interessierende (Teil-) Population liegen Auswertungen verschiedener weiterer Teilpopulationen (insbesondere Teilmengen von Studienzentren) vor, die jeweils bewertbare und ausreichend homogene Effektschätzer ergeben. Diese Konsistenzbewertung ist bei binären Daten nur möglich, falls eine gewisse Mindestanzahl an Ereignissen vorliegt.*
- *Die im vorherigen Punkt adressierten Auswertungen für Teilpopulationen liegen für alle relevanten Endpunkte vor, d. h., diese Auswertungen sind nicht auf einzelne ausgewählte Endpunkte beschränkt.“* [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013a]

Diese Anforderungen werden von der PREVAIL-Studie erfüllt. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie mit 1.717 Patienten, die in 22 Ländern in Nordamerika, Europa, Australien und Asien in 207 Zentren durchgeführt wurde. Wie im Abschnitt 4.3.1.2.2 dargelegt, wies die Studie die geforderte interne Validität auf, da es keine Hinweise auf ein Verzerrungspotential auf Studienebene gab. Auch hinsichtlich der Studienpopulation und deren Charakteristika zeigt die Studie eine gute externe Validität. Hinzukommend besitzt die Studie eine klinische Relevanz, statistische Signifikanz sowie eine

hohe Datenqualität. Die Konsistenz der Ergebnisse, welche zu einer Zulassungserteilung für eine pivotale Studie seitens der EMA geführt hat, wird anhand der *Forest-Plots* der primären Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ dargelegt (Abbildung 178 und Abbildung 179). Zusätzlich wurden über alle relevanten Endpunkte Subgruppenanalysen für die Regionen (Europa vs. Nicht-Europa und Deutschland vs. Europa) durchgeführt.

Abbildung 178 zeigt für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben in den jeweiligen Studienländern einen gleichgerichteten Effekt. Die Gesamtheit der Schätzer spiegelt trotz einzelner geringfügiger Abweichungen die Konsistenz der Daten über die Studienländer wider.

Abbildung 178: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nach Ländern.

Diese Ergebnisse werden durch die Auswertungen des Endpunkts „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ gestützt (Abbildung 179). Auch für diesen Endpunkt zeigt sich die Konsistenz der Ergebnisse über die jeweiligen Studienländer.

Somit können die besonderen Anforderungen zur Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie als erfüllt angesehen werden.

Abbildung 179: *Forest-Plot* für den Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“ nach Ländern.

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.

Da es sich bei der Datengrundlage mit der Studie PREVAIL mit insgesamt 1.717 teilnehmenden Patienten (Enzalutamid = 872; Placebo = 845) um eine der größten bisher durchgeführten randomisierten, kontrollierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial in dieser Indikation handelt, die auch weitere Anforderungen der EMA an eine *pivotal study* und vom IQWiG gefordert werden erfüllt, wurde die Aussagekraft für den Zusatznutzen als „Beleg“ gewertet (siehe auch Abschnitt 4.4.1, Aussagekraft der Nachweise).

Für die Interpretation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen wird im IQWiG-Methodenpapier [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013a] angegeben: *„Ergebnisse von Subgruppenanalysen sollten […]. nicht das Ergebnis der primären Analyse dominieren; […].“* Die vorliegenden multiplen Subgruppen-Analysen wurden zum Teil *a priori* definiert und wurden für alle Endpunkte komplettiert. Weitere Subgruppenanalysen wurden *a posteriori* definiert und durchgeführt. Die Fallzahlberechnung war nicht auf Subgruppen ausgelegt. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurden Aussagen bzgl. eines Zusatznutzens von Enzalutamid in Subgruppen in der folgenden

Ableitung des Zusatznutzens nur als Hinweis bewertet. Sie sind demzufolge den Ergebnissen, die sich auf die Ebene der Studienpopulation beziehen, untergeordnet.

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der PREVAIL Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Mortalität

- „Gesamtüberleben“

Für das „Gesamtüberleben“ konnte für Patienten unter der Behandlung mit Enzalutamid ein erheblicher Überlebensvorteil gegenüber den Patienten in der Vergleichsgruppe erzielt werden. Die *Hazard Ratio* betrug 0,71 (95 %-KI [0,60; 0,84], p < 0,0001).

Hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ fand sich für die Subgruppe „Alter“ ein Hinweis auf eine Interaktion. In beiden Subgruppen zeigte sich gleichgerichtet ein positiver Effekt zugunsten von Enzalutamid - das Gesamtüberleben war signifikant verlängert (Tabelle 4-229).

Insgesamt wird der **Zusatznutzen für den Endpunkt „Gesamtüberleben“** als ***erheblich (Beleg)*** auf der Ebene der Studienpopulation eingestuft.

Morbidität

- „Radiographisch progressionsfreies Überleben“

Für den Endpunkt „radiographisch progressionsfreies Überleben“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Enzalutamid-Therapie gegenüber der Vergleichstherapie (*Hazard Ratio* = 0,19 (95 %-KI [0,15; 0,23]) p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses wurde dabei in der Enzalutamid-Gruppe noch nicht erreicht und betrug in der Kontrollgruppe mit Placebo 3,9 Monate.

Die Subgruppen-Analysen ergaben auch für die Subgruppen *Gleason-Score* (≤ 7 vs. ≥ 8) und Knochenmetastasen (Ja/Nein) mit einem Hinweis auf eine Subgruppen-Interaktion einen signifikanten Unterschied mit Vorteil für die Therapiegruppe Enzalutamid (Tabelle 4-229). Das Ausmaß des Zusatznutzens entsprach für alle Subgruppen dem Ausmaß auf der Ebene der Studienpopulation.

Das PFS wird von der EMA als patientenrelevantes Ereignis angesehen: „*Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“* [European Medicines Agency (EMA) 2012] und von anderen Behörden ebenfalls als valider Endpunkt bewertet (siehe Abschnitt 4.5.4). Das radiographisch progressionsfreie Überleben wurde für

die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie „Morbidität“ ausgewertet und zeigt - analog dem Überlebensvorteil - eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, was ebenfalls als ***erheblicher Zusatznutzen (Beleg)*** eingeordnet wird.

- „Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis“

Die mediane „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ war in beiden Studienarmen vergleichbar lang, im Enzalutamid-Arm 31,1 Monate (95 %-KI [29,5; n.e.]), im Vergleichsarm 31,3 Monate (95 %-KI [23,9; n.e.]). Das Risiko einer skelettbezogenen Komplikation war unter einer Behandlung mit Enzalutamid jedoch um 28 % signifikant geringer als unter der Vergleichsbehandlung (*Hazard Ratio* = 0,72, 95 %-KI [0,61; 0,84], p < 0,0001).

Die Analyse der Einzeldomänen in dieser Gruppe (Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens, Zeit bis zur Knochenoperation, Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur, Zeit bis zur Rückenmarkkompression und Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen) zeigte, dass der Vorteil im kombinierten Endpunkt hauptsächlich durch die Domänen „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“ sowie die „Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ bedingt war. Für beide Teilendpunkte zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Enzalutamid mit einer *Hazard Ratio* von 0,69 (95 %-KI [0,57; 0,84], p = 0,0003) und 0,45 (95 %-KI [0,25; 8,83], p = 0,01). Da die Komedikation (siehe Tabelle 4-12) in beiden Therapiegruppen vergleichbar war, wurde eine Verzerrung durch diesen Faktor hinsichtlich des Endpunktes nicht angenommen.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen zeigten sich für die Einzelereignisse „Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens“, „Zeit bis zur Knochenoperation“, „Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur“, „Zeit bis zur Rückenmarkkompression“ und „Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Subgruppen-Interaktion. Da sich die Interaktionen nicht durchgängig über den Endpunkt darstellten und nur für wenige Subgruppen ein signifikanter Unterschied vorlag, finden die Ergebnisse hinsichtlich der Einstufung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung (Tabelle 4-229).

Bei einem eindeutig signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid wurde für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation“ ein ***beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)*** auf der Ebene der Studienpopulation angenommen.

- „Schmerz“

Der Endpunkt „Schmerz“ wurde konservativ als nicht schwerwiegendes Symptom eingeordnet, weil die Patienten zu Beginn der Studie im Durchschnitt geringe Scorewerte aufwiesen.

Die „mittlere Schmerzintensität“ (*mean pain intensity score*) stieg bei Patienten unter Enzalutamid zwischen Studienbeginn und Woche 13 im Mittel um 0,24 (SD: 1,36) Punkte an. Bei Patienten in der Vergleichsgruppe erhöhte sich die Punktzahl im Mittel um 0,71 (SD: 1,46). Die SMD betrug -0,34 (95 %-KI [-0,44; -0,23]) und fiel mit einem p-Wert von p < 0,0001 statistisch signfikant zugunsten der Enzalutamid-Behandlung aus.

Die Schmerzpunktzahl stieg auch für den „stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ *(pain severity score)* und für die „Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden“ *(pain interference score)* unter der Behandlung mit Enzalutamid deutlich weniger stark an als in der Vergleichsgruppe. Die SMD betrug -0,30 (95 %-KI [-0,40; -0,19]) und -0,27 (95 %-KI [-0,37; -0,16]) bei jeweils p < 0,0001.

Derselbe Trend zeigte sich für beide Teilendpunkte auch in Woche 25. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten einer Behandlung mit Enzalutamid. Lediglich in zwei der 28 Subgruppenanalysen zeigten sich ein Hinweis auf bzw. Beleg für Interaktion, sodass von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studienpopulation auf die Subgruppen ausgegangen werden kann (Tabelle 4-229).

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Schmerz“ werden unter Berücksichtigung der klinischen Bedeutung von Schmerzen als ***Beleg*** für einen ***geringen Zusatznutzen*** bewertet.

- „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“

Der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ wurde differenziert nach 1) Opiatgabe zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung und 2) Opiatgabe (jeglicher Grund) ausgewertet (Tabelle 4-41; Tabelle 4-42).

Für beide Auswertungen zeigte sich ein signifikanter Vorteil unter der Behandlung mit Enzalutamid. Auf Ebene der Studienpopulation hatten Patienten im Enzalutamid-Arm ein um 43-44 % reduziertes Risiko für den Beginn einer Opiattherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe (*Hazard Ratio* = 0,56, 95 %-KI [0,47; 0,67], p < 0,0001 und *Hazard Ratio* = 0,57, 95 %-KI [0,49; 0,67], p < 0,0001). Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ wurde jeweils nur im Vergleichsarm erreicht und betrug für die „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt)“ 21,8 Monate (95 %-KI [18,9; n.e.]) und 15,7 Monate (95 %-KI [12,1; 21,5]) für die „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund)“.

Hinsichtlich des Endpunktes „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ zeigte sich sowohl in der Auswertung „Opiatgabe zur Prostatakarzinom-bedingten Schmerzbehandlung“ als auch in der Auswertung der „Opiatgabe zur Schmerzbehandlung (jeglicher Grund)“ ein Hinweis auf eine Interaktion in der Subgruppe „Alter“. In beiden Kategorien der Subgruppen war die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie unter Enzalutamid signifikant verlängert (Tabelle 4-229). Es kann von einer Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf die gesamte Studienpopulation ausgegangen werden.

Die „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ stellt aufgrund ihrer Korrelation zur Progression der Erkrankung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dieser wurde kürzlich in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) vom IQWiG als patientenrelevant anerkannt. [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2013c] Die „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ wurde für die Ableitung des Zusatznutzens in der Kategorie „Schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen“ ausgewertet und zeigt eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV. Dies wird als ***erheblicher Zusatznutzen (Beleg)*** eingeordnet.

- „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“

Die mediane „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ betrug im Enzalutamid-Arm 28,0 Monate (95 %-KI: [25,8; n.e.]) und im Vergleichsarm 10,8 Monate (95 %-KI [9,7; 12,2]). Das entspricht einer Differenz von mehr als 17 Monaten zugunsten von Enzalutamid. Insgesamt verzögerte eine Behandlung mit Enzalutamid das Risiko für den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie um 65 %. Der Unterschied war statistisch signifikant (*Hazard Ratio* = 0,35, 95 %-KI [0,30; 0,40], p < 0,0001).

Für die Subgruppe Knochenmetastasen (Ja/Nein) lag ein Hinweis auf eine Interaktion vor. Ein signifikanter Vorteil für Enzalutamid zeigte sich sowohl für Patienten mit Knochenmetastasen als auch für Patienten ohne. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Subgruppenebene war „erheblich“ (Tabelle 4-229).

Die Initiierung einer Chemotherapie steht, wie in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben, in direktem Zusammenhang mit der Krankheitsprogression des mCRPC und wird als patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Auf Basis eines signifikanten Vorteils für die Enzalutamid-Therapie ist der Zusatznutzen für die „Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie“ als ***erheblich (Beleg)*** einzustufen.

Lebensqualität

- „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P und EQ-5D“

Die Untersuchung des Endpunktes „gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ ergab hinsichtlich der FACT-P-Gesamtpunktzahl und der FACT-G-Gesamtpunktzahl für beide Auswertungszeiträume (13. und 25. Woche) signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen. Die mittlere Gesamtpunktzahl sank in Woche 13 mit einer SMD von 0,28 (95 %-KI [0,18; 0,39]), p < 0,0001 (FACT-P) bzw. 0,24 (95 %-KI [0,13; 0,34]), p < 0,0001 (FACT-G) unter einer Behandlung mit Enzalutamid weniger stark als unter der Behandlung mit Vergleichstherapie. Bei Betrachtung der Woche 25 setzte sich der positive Trend für Enzalutamid für den FACT-P mit einer SMD von 0,22 (95 %-KI [0,10; 0,35], p = 0,0006) bzw. für den FACT-G mit einer SMD von 0,22 (95 %-KI [0,09; 0,34], p = 0,0008) fort.

Die Subskalen „Körperliches Wohlbefinden“ (Woche 13), „Seelisches Wohlbefinden“, „Funktionelles Wohlbefinden“ sowie die „Prostatakarzinom-Subskala“ zeigten für die dargestellten Auswertungszeiträume gegenüber Studienbeginn jeweils signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid. Lediglich für die Domänen „Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie“ sowie „Körperliches Wohlbefinden“ (Woche 25) waren die Unterschiede zwischen den Vergleichstherapien nicht statistisch signifikant.

Im Hinblick auf die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels FACT-P gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass verglichen mit Studienbeginn und der Analyse in Woche 13 der Vergleichsarm in Woche 25 mit einer Anzahl von maximal 364 Patienten deutlich weniger Patienten umfasste.

Die Analysen auf Subgruppenebene ergaben, dass die auf Studienpopulationsebene erzielten Ergebnisse für die Veränderungen der Gesamtpunktzahl in Woche 13 und 25 gegenüber Studienbeginn durch die betrachteten Subgruppenmerkmale nicht wesentlich beeinflusst wurden (Tabelle 4-229). Die Datenauswertung des FACT-P und des FACT-G waren im Vergleich zur Vergleichsgruppe signifikant zugunsten der Behandlung mit Enzalutamid, wobei das statistische Relevanzkriterium nicht erreicht wurde.

Bei Betrachtung der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach EQ-5D“ VAS Gesamtpunktzahl ergab sich sowohl in Woche 13 als auch in Woche 25 ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen zugunsten einer Behandlung mit Enzalutamid (SMD = 0,23 (95 %-KI [0,13; 0,34], $p < 0,0001$ und SMD = von 0,15 (95 %-KI [0,02; 0,28], $p = 0,02$). Der EQ-5D stützt damit die Ergebnisse des FACT-P. Die Ergebnisse liegen ebenfalls über der Irrelevanzschwelle.

Hinsichtlich des Vergleichs der Einzeldomänen bestand kein relevanter Unterschied zwischen beiden Therapien.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen ergaben sich zwar Hinweise auf und ein Beleg für Interaktionen, jedoch traten nur in den Subgruppen Europa (13. und 25. Woche), Knochenmetastasen (13. Woche) und keine Knochenmetastasen (13. und 25. Woche) signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen auf (Tabelle 4-229).

Sowohl die Auswertung des FACT-P als auch des EQ-5D stützen die positiven Ergebnisse aus den Analysen der anderen dargestellten Endpunkte. Da die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P“ über der Irrelevanzschwelle liegen, ist auf der Ebene der Studienpopulation kein ***Zusatznutzen*** belegt.

Nebenwirkungen

- „Unerwünschte Ereignisse“

In der PREVAIL-Studie betrug das Relative Risiko 0,97 (95 %-KI [0,93; 1,01], p-Wert 0,18; 1-90 Tage) und 1,00 (95 %-KI [0,97; 1,03], p = 0,90; 1-180 Tage). In der Auswertung pro 100 Patientenjahre ergab sich mit einer *Rate Ratio* von 0,49 (95 %-KI [0,46; 0,53], p < 0,0001) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Enzalutamid.

Auf Ebene der Subgruppen ergaben sich keine relevanten Veränderungen im Vergleich zur Studienpopulationsebene (Tabelle 4-229).

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird ein ***beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)*** abgeleitet.

- “Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3“

In den ersten 90 Tagen traten bei 13,1 % (114/871) und in den ersten 180 Tagen bei 20,4 % (178/871) der Patienten unter Enzalutamid-Therapie ein unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3 auf, wohingegen Ereignisse dieser Art bei 20,5 % (173/844; 1-90 Tage) und 29,7 % (251/844; 1-180 Tage) unter dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen Androgendeprivation auftraten. Daraus resultierte für die Behandlung mit Enzalutamid eine Risikoreduktion um 7 % in den ersten 90 Tagen (ARR: -0,07 (95 %-KI [-0,11; -0,04], p < 0,0001) und um 9 % in den ersten 180 Tagen (ARR: -0,09 (95 %-KI [-0,13; -0,05], p < 0,0001), ein „Unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3“ zu erlangen. Dieses Ergebnis konnte zudem anhand des Relativen Risikos (1-90 Tage: 0,64 (95 %-KI [0,51; 0,79], p < 0,0001; 1-180 Tage: 0,69 (95 %-KI [0,58; 0,81], p < 0,0001) und des *Odds Ratios* (1-90 Tage: 0,58 (95 %-KI [0,45; 0,76], p < 0,0001; 1-180 Tage: 0,61 (95 %-KI [0,49; 0,76], p < 0,0001) bestätigt werden. Der Vorteil von Enzalutamid gegenüber der Vergleichsgruppe konnte auch zum Zeitpunkt der finalen Analyse nachgewiesen werden. Ein „Unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3“ trat im Enzalutamid-Arm (22,3 Monate (95 %-KI [19,0 28,3]) neun Monate später als im Vergleichsarm (13,3 Monate (95 %-KI [11,1; 18,2]) auf. Das *Hazard Ratio* lag bei einem Wert von 0,66 (95 %-KI [0,57; 0,84], p < 0,0001). Dieser statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Enzalutamid zeigte sich auch in der auf 100 Patientenjahre adjustierten Auswertung (*Rate Ratio*: 0,55 (95 %-KI [0,46; 0,65], p < 0,0001). In den Subgruppen „Viszerale Erkrankung“ und „Knochenmetastasen“ ergaben sich Hinweise auf eine Interaktion. Das Risiko in der Enzalutamid-Gruppe ein unerwünschten Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3 zu erlangen, war für Patienten ohne viszerale Erkrankung (1-180 Tage) sowie für Patienten mit Knochenmetastasen signifikant niedriger. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist jeweils beträchtlich, wobei sich nach Zeitadjustierung für die Subgruppe „Knochenmetastasen“ sogar ein erheblicher Zusatznutzen herleitet (Tabelle 4-229).

Insgesamt ergab sich unter der Therapie mit Enzalutamid ein geringeres Risiko ein unerwünschtes Ereignis nach CTCAE Grad ≥ 3 zu erleiden. Unter Einbeziehung der

verschiedenen Analysemethoden leitet sich ein ***beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)*** auf Ebene der Studienpopulation ab.

- „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Auf Studienpopulationsebene zeigte sich unter der Behandlung mit Enzalutamid sowohl für den Auswertungszeitraum 1-90 als auch für den Auswertungszeitraum 1-180 Tage eine Risikoreduktion von 7 %. Das Relative Risiko lag bei 0,48 (95 %-KI [0,35; 0,64]), p < 0,0001) bzw. 0,64 (95 %-KI [0,52; 0,80], p < 0,0001). Der Unterschied zugunsten einer Enzalutamid-Behandlung war dabei mit einer *Rate Ratio* von 0,57 (95 %-KI [0,46; 0,70]) und einem p-Wert von p < 0,0001 statistisch signifikant.

Im Rahmen der Subgruppenanalysen zeigte sich jedoch ein Hinweis auf eine Interaktion für die Subgruppen nach Region und Knochenmetastasen. Ein signifikanter Unterschied ergab sich insbesondere für die Region Europa sowie für Patienten mit Knochenmetastasen (Tabelle 4-229).

Die obere Grenze des Konfidenzintervalls lag auf Ebene der Studienpopulation sowie in den jeweiligen Subgruppen zwischen 0,75 und 0,90, so dass für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ ein ***mindestens beträchtlicher Zusatznutzen (Beleg)*** für die Behandlung mit Enzalutamid resultiert.

- „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Auf Studienpopulationsebene zeigte sich für alle Auswertungszeiträume ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Unter Enzalutamid brachen 9-14 % weniger Patienten die Studienteilnahme ab als unter der Vergleichstherapie. Der Unterschied zwischen den Vergleichsarmen ist mit einem Relativen Risiko von 0,22 (95 %-KI [0,14; 0,33], p < 0,0001; 1-90 Tage) bzw. 0,31 (95 %-KI [0,23; 0,42], p < 0,0001; 1-180 Tage) und einer *Rate Ratio* von 0,31 (95 %-KI [0,23; 0,43], p < 0,0001) statistisch signifikant.

Da Hinweise auf oder Belege für Interaktionen nur für vereinzelte Effektschätzer und Auswertungszeiträume beobachten werden konnten, werden für die Subgruppen keine Unterschiede erwartet (Tabelle 4-229).

Für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ wird auf Studienpopulationsebene ein ***erheblicher Zusatznutzen (Beleg)*** abgeleitet.

- „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“

Die Auswertung des Sicherheitsendpunkts „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ zeigte mit einer *Hazard Ratio* von 0,56 (95 %-KI [0,34; 0,92], p = 0,02) eine statistisch signifikante Überlegenheit zugunsten der Enzalutamid-Gruppe. In der zeitadjustierten Auswertung sowie in der Auswertung nach 100 Patientenjahren für den Endpunkt bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. In diesem Zusammenhang ist jedoch zu

berücksichtigen, dass Patienten im Enzalutamid-Arm um knapp 12 Monate länger beobachtet wurden, als im Kontrollarm.

Für den Endpunkt „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ ergaben sich im Rahmen der Subgruppenanalysen „Alter“ und „Viszerale Erkrankung“ zwar ein Beleg für sowie ein Hinweis auf Interaktionen bei den verschiedenen Auswertungszeiträumen, jedoch ergaben sich keine konsistenten Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation (Tabelle 4-229).

Der Zusatznutzen für den Endpunkt „Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse“ weist auf Ebene der Studienpopulation ein ***geringes Ausmaß (Beleg)*** auf.

Tabelle 4-240: Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene für die Studienpopulation der randomisierten kontrollierten Studie PREVAIL

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie; [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität						
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	32,4 [30,1; n.e.]	845	30,2 [28,0; n.e.]	0,71 [0,60; 0,84]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KIs < 0,85 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Morbidität						
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Radiographisch progressionsfreies Überleben zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
832	n.e. [13,8; n.e.]	801	3,9 [3,7; 5,4]	0,19 [0,15; 0,23]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	31,1 [29,5; n.e.]	845	31,3 [23,9; n.e.]	0,72 [0,61; 0,84]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, des Zusatznutzens**
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI],**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zur Bestrahlung des Knochens zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [31,1; n.e.]	845	31,3 [31,3; n.e.]	0,69 [0,57; 0,84]	0,0003	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zur Knochenoperation zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	0,81 [0,35; 1,88]	0,63	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur pathologischen Knochenfraktur zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	1,00 [0,63; 1,61]	0,98	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zur Rückenmarkkompression zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	0,79 [0,51; 1,22]	0,28	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 1,00 kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, des Zusatznutzens
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zur Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	n.e. [n.e.; n.e.]	0,45 [0,25; 0,83]	0,01	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,90 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Schmerz (BPI-SF)						
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Mittlere Schmerzintensität (mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 13						
763	Studienbeginn: 0,75 (0,98) in Woche 13: 0,96 (1,46)	604	Studienbeginn: 0,69 (0,96) in Woche 13: 1,36 (1,61)	-0,34 [-0,44; -0,23]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: gering
Mittlere Schmerzintensität (mean pain intensity score) (BPI-SF Frage 3, 4, 5 und 6) in Woche 25						
698	Studienbeginn: 0,75 (0,98) in Woche 25: 1,02 (1,52)	358	Studienbeginn: 0,69 (0,96) in Woche 25: 1,17 (1,60)	-0,19 [-0,32; -0,06]	0,004	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 13						
770	Studienbeginn: 1,03 (1,32) in Woche 13: 1,42 (2,07)	611	Studienbeginn: 0,98 (1,28) in Woche 13: 1,95 (2,28)	-0,30 [-0,40; -0,19]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain severity score) (BPI-SF Frage 3) in Woche 25						
705	Studienbeginn: 1,03 (1,32) in Woche 25: 1,47 (2,11)	360	Studienbeginn: 0,98 (1,28) in Woche 25: 1,70 (2,30)	-0,16 [-0,29; -0,04]	0,01	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 13						
734	Studienbeginn: 0,72 (1,22) in Woche 13: 1,02 (1,72)	589	Studienbeginn: 0,64 (1,16) in Woche 13: 1,34 (1,90)	-0,27 [-0,37; -0,16]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt
Beeinträchtigung durch den Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (pain interference score) (BPI-SF Frage 9) in Woche 25						
674	Studienbeginn: 0,72 (1,22) in Woche 25: 0,99 (1,68)	344	Studienbeginn: 0,64 (1,16) in Woche 25: 1,17 (1,82)	-0,22 [-0,35; -0,09]	0,0009	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende Symptome Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < -0,20 kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität						
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (Prostatakarzinom-bedingt) zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [n.e.; n.e.]	845	21,8 [18,9; n.e.]	0,56 [0,47; 0,67]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (jeglicher Grund) zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	n.e. [22,5; n.e.]	845	15,7 [12,1; 21,5]	0,57 [0,49; 0,67]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
872	28,0 [25,8; n.e.]	845	10,8 [9,7; 12,2]	0,35 [0,30; 0,40]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) KIs < 0,75 Beleg für einen Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
***Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl* in Woche 13**						
773	Studienbeginn: 119,59 (17,78) in Woche 13: 119,52 (19,32)	605	Studienbeginn: 119,41 (17,92) in Woche 13: 115,89 (20,47)	0,28 [0,18; 0,39]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Gesamtpunktzahl in Woche 25						
711	Studienbeginn: 119,59 (17,78) in Woche 25: 120,22 (19,23)	350	Studienbeginn: 119,41 (17,92) in Woche 25: 116,10 (19,92)	0,22 [0,10; 0,35]	0,0006	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 13						
788	Studienbeginn: 85,42 (13,48) in Woche 13: 85,30 (14,45)	615	Studienbeginn: 85,32 (13,37) in Woche 13: 82,87 (15,05)	0,24 [0,13; 0,34]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-G Gesamtpunktzahl in Woche 25						
725	Studienbeginn: 85,42 (13,48) in Woche 25: 85,76 (14,29)	356	Studienbeginn: 85,32 (13,37) in Woche 25: 82,94 (14,57)	0,22 [0,09; 0,34]	0,0008	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 13						
811	Studienbeginn: 24,83 (3,36) in Woche 13: 23,75 (4,39)	632	Studienbeginn: 24,77 (3,48) in Woche 13: 23,17 (4,75)	0,15 [0,05; 0,26]	0,004	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Körperliches Wohlbefinden in Woche 25						
743	Studienbeginn: 24,83 (3,36) in Woche 25: 23,84 (4,32)	363	Studienbeginn: 24,77 (3,48) in Woche 25: 23,58 (4,24)	0,06 [-0,07; 0,18]	0,37	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 13						
806	Studienbeginn: 21,22 (6,01) in Woche 13: 21,66 (5,88)	631	Studienbeginn: 21,63 (5,82) in Woche 13: 21,57 (5,52)	0,07 [-0,03; 0,18]	0,18	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Verhältnis zu Freunden, Bekannten und Familie in Woche 25						
736	Studienbeginn: 21,22 (6,01) in Woche 25: 21,89 (5,40)	364	Studienbeginn: 21,63 (5,82) in Woche 25: 21,25 (5,64)	0,09 [-0,03; 0,22]	0,15	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 13						
799	Studienbeginn: 18,52 (3,81) in Woche 13: 19,39 (3,81)	626	Studienbeginn: 18,20 (4,07) in Woche 13: 18,40 (4,06)	0,23 [0,12; 0,33]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Seelisches Wohlbefinden in Woche 25						
736	Studienbeginn: 18,52 (3,81) in Woche 25: 19,45 (3,73)	360	Studienbeginn: 18,20 (4,07) in Woche 25: 18,41 (4,18)	0,29 [0,16; 0,42]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 13						
802	Studienbeginn: 20,75 (5,67) in Woche 13: 20,52 (5,90)	627	Studienbeginn: 20,68 (5,69) in Woche 13: 19,64 (5,80)	0,20 [0,09; 0,30]	0,0002	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Funktionelles Wohlbefinden in Woche 25						
738	Studienbeginn: 20,75 (5,67) in Woche 25: 20,59 (5,71)	359	Studienbeginn: 20,68 (5,69) in Woche 25: 19,72 (5,74)	0,18 [0,05; 0,30]	0,006	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
N	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**N**	**Mittelwert (Standardabweichung)**	**SMD [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom-Subskala in Woche 13						
798	Studienbeginn: 34,22 (6,09) in Woche 13: 34,27 (6,53)	628	Studienbeginn: 34,04 (6,24) in Woche 13: 32,94 (7,00)	0,26 [0,16; 0,36]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-P Prostatakarzinom-Subskala in Woche 25						
735	Studienbeginn: 34,22 (6,09) in Woche 25: 34,43 (6,54)	362	Studienbeginn: 34,04 (6,24) in Woche 25: 33,22 (6,93)	0,15 [0,02; 0,27]	0,02	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 13						
759	Studienbeginn: 77,15 (16,74) in Woche 25: 77,51 (15,99)	585	Studienbeginn: 75,94 (17,53) in Woche 25: 72,87 (18,38)	0,23 [0,13; 0,34]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D VAS Gesamtpunktzahl in Woche 25						
704	Studienbeginn: 77,15 (16,74) in Woche 25: 77,67 (16,46)	344	Studienbeginn: 75,94 (17,53) in Woche 25: 74,10 (17,47)	0,15 [0,02; 0,28]	0,02	Endpunktkategorie: Lebensqualität Irrelevanzschwelle: ±0,2 KIs < 0,20 Kein Zusatznutzen belegt

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	720 (82,7)	844	718 (85,1)	0,97 [0,93; 1,01] 0,84 [0,65; 1,08] -0,02 [-0,06; 0,01]	0,18 0,18 0,18	Endpunktkategorie: Nebenwirkungen KIs < 0,90 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
1-180 Tage						
871	791 (90,8)	844	768 (91,0)	1,00 [0,97; 1,03] 0,98 [0,70; 1,36] -0,00 [-0,03; 0,03]	0,90 0,90 0,90	Endpunktkategorie: Nebenwirkungen KIs < 0,90 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	844 (96,9)	844	787 (93,2)	1,04 [1,02; 1,06] 2,26 [1,42; 3,62] 0,04 [0,02; 0,06]	0,0005 0,0006 0,0005	Endpunktkategorie: Nebenwirkungen KIs < 0,90 größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	71,5 [67,8; 75,5]	844	145,3 [137,4; 153,7]	0,49 [0,46; 0,53]	< 0,0001	Endpunktkategorie: Nebenwirkungen KIs < 0,80 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	0,79 [0,62; 0,89]	844	0,76 [0,66; 0,89]	0,97 [0,87; 1,07]	0,49	Endpunktkategorie Nebenwirkungen KIs < 0,90 größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	114 (13,1)	844	173 (20,5)	0,64 [0,51; 0,79] 0,58 [0,45; 0,76] -0,07 [-0,11; -0,04]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren SchadenAusmaß: beträchtlich
1-180 Tage						
871	178 (20,4)	844	251 (29,7)	0,69 [0,58; 0,81] 0,61 [0,49; 0,76] -0,09 [-0,13; -0,05]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	374 (42,9)	844	313 (37,1)	1,16 [1,03; 1,30] 1,28 [1,05; 1,55] 0,06 [0,01; 0,10]	0,01 0,01 0,01	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 Beleg für einen größeren Schaden Ausmaß: gering

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	31,7 [28,2; 35,7]	844	57,8 [50,8; 65,7]	0,55 [0,46; 0,65]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	22,3 [19,0; 28,3]	844	13,3 [11,1; 18,2]	0,66 [0,57; 0,77]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	57 (6,5)	844	116 (13,7)	0,48 [0,35; 0,64] 0,44 [0,32; 0,61] -0,07 [-0,10; -0,04]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
1-180 Tage						
871	111 (12,7)	844	167 (19,8)	0,64 [0,52; 0,80] 0,59 [0,46; 0,77] -0,07 [-0,11; -0,04]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	279 (32,0)	844	226 (26,8)	1,20 [1,03; 1,39] 1,29 [1,05; 1,59] 0,05 [0,01; 0,10]	0,02 0,02 0,02	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 Beleg für einen größeren Schaden Ausmaß: gering

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	23,6 [20,5; 27,3]	844	41,7 [35,5; 49,0]	0,57 [0,46; 0,70]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	n.e. [28,3; n.e.]	844	23,3 [16,10; n.e.]	0,63 [0,53; 0,76]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	26 (3,0)	844	116 (13,7)	0,22 [0,14; 0,33] 0,19 [0,13; 0,30] -0,11 [-0,13; -0,08]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
1-180 Tage						
871	55 (6,3)	844	171 (20,3)	0,31 [0,23; 0,42] 0,27 [0,19; 0,37] -0,14 [-0,17; -0,11]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	148 (17,0)	844	216 (25,6)	0,66 [0,55; 0,80] 0,60 [0,47; 0,75] -0,09 [-0,13; -0,05]	< 0,0001 < 0,0001 < 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,90 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: beträchtlich

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	12,5 [9,9; 15,8]	844	39,9 [32,9; 48,4]	0,31 [0,23; 0,43]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [21,1; n.e.]	0,35 [0,28; 0,44]	< 0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 0,75 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: erheblich

Enzalutamid/ ADT		Vergleichsgruppe/ ADT		Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe		Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI] OR [95 %-KI] ARR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
1-90 Tage						
871	8 (0,9)	844	8 (0,9)	0,97 [0,37; 2,57] 0,97 [0,36; 2,59] -0,00 [-0,01; 0,01]	0,95 0,95 0,95	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
1-180 Tage						
871	16 (1,8)	844	21 (2,5)	0,74 [0,39; 1,41] 0,73 [0,38; 1,42] -0,01 [-0,02; -0,01]	0,36 0,36 0,35	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	37 (4,2)	844	32 (3,8)	1,12 [0,71; 1,78] 1,13 [0,70; 1,83] 0,00 [-0,01; 0,02]	0,63 0,63 0,63	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 größerer/geringerer Schaden nicht belegt

Enzalutamid/ ADT		**Vergleichsgruppe/ ADT**		**Enzalutamid vs. Vergleichsgruppe**		**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß des Zusatznutzens**
Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse						
N	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][a]**	**N**	**Anzahl Patienten pro 100 Patientenjahre [95 %-KI][b]**	***Rate Ratio* [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	3,1 [1,8; 5,5]	844	5,9 [3,2; 10,8]	0,53 [0,23; 1,22]	0,13	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 größerer/geringerer Schaden nicht belegt
N	**Monate [95 %-KI]**	**N**	**Monate [95 %-KI]**	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**	**Endpunktkategorie, [KI], Ausmaß**
zum Zeitpunkt der finalen Analyse						
871	n.e. [n.e.; n.e.]	844	n.e. [n.e.; n.e.]	0,56 [0,34; 0,92]	0,02	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KIs < 1,00 Beleg für einen geringeren Schaden Ausmaß: gering

a: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Enzalutamid-Arm: 1180,1 Jahre
b: Behandlungszeit mit der Studienmedikation im Vergleichsarm: 541,6 Jahre
ADT = Androgendeprivationstherapie; ARR = Absolute Risikoreduktion; CTCAE = *Common Toxicity Criteria for Adverse Events;* EQ-5D: *European Quality of Life Five-Domain Scale*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*; HR = *Hazard Ratio*; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl Patienten in der Auswertung; n. e. = nicht erreicht; OR = *Odds Ratio*; RR = Relatives Risiko; SMD = *Standardized Mean Difference*

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 4-241: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.	erheblich

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 verwendet.

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:

---

[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.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– 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 radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) ist definiert als das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum ersten nachweisbaren Auftreten einer Progression (entweder radiographische Progression oder skelettbezogene Komplikation) oder bis zum Tod jedweder Ursache. [Medivation 2014b]

Das progressionsfreie Überleben ist ein aussagekräftiger und relevanter Endpunkt, da ein Progress, je nach Tumorentität und Krankheitsstadium häufig Monate bis Jahre bevor das Überleben gemessen werden kann, auftritt. Das PFS 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.

Das progressionsfreie Überleben ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Der aktuelle Entwurf der EMA *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man* [European Medicines Agency (EMA) 2012] sieht als akzeptable primäre Endpunkte die Heilungsrate, das Gesamtüberleben und das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben vor. Auch in Fachkreisen [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2010] sowie vom Paul Ehrlich Institut wird die Erfassung des Endpunkts „progressionsfreies Überleben“ akzeptiert. [Paul-Ehrlich-Institut (PEI) 2010] Der Gemeinsamen Bundesausschuss merkt dazu an: „Von den verschiedenen […] Parametern eignet sich in erster Linie das progressionsfreie Überleben.“ [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010] Auch die im vorherigen Absatz angesprochenen ethischen Gesichtspunkte (kleinere Patientenpopulationen und kürzere Studiendauer) sprechen für eine Patientenrelevanz dieses Endpunktes.

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 PREVAIL

Studienbericht:

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. [Medivation 2014b]

Studienregistereinträge:

Medivation, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01212991. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 08.10.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991 [Zugriff: 20.10.2014]. 2014 [Medivation 2014a]

Medivation, 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: 20.10.2014]. 2011. [Medivation 2011]

Medivation, 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: 27.01.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-DE [Zugriff: 20.10.2014]. 2010. [Medivation 2010a]

Medivation, Inc. PharmNet.Bund: 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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Zugriff: 20.10.2014]. 2010. [Medivation 2010b]

Publikation:

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)**:** 424-433. [Beer 2014]

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. Armstrong, A. J., Tannock, I. F., de Wit, R., George, D. J., Eisenberger, M. et al. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. Eur. J. Cancer 2010; 46(3): 517-525.

2. Armstrong, A. J., Tombal, B., Sternberg, C. N., Higano, C. S., Rathkopf, D. E. et al. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from PREVAIL, a phase 3 study of enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). J. Clin. Oncol. 2014; 32(15): 5007.

3. Astellas Pharma GmbH. Xtandi 40 mg Weichkapseln: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. Stand: 11.2014. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002639/human_med_001663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. 2014.

4. 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.

5. Beer, T. M., Armstrong, A. J., Rathkopf, D. E., Loriot, Y., Sternberg, C. N. et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N. Engl. J. Med. 2014; 371(5): 424-433.

6. 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. J. Clin. Oncol. 1999; 17(11): 3461-3467.

7. 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.

8. Cheng, K. K., Lee, D. T. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2011; 78(2): 127-137.

9. Cookson, M. S., Roth, B. J., Dahm, P., Engstrom, C., Freedland, S. J. et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment [online]. Stand: 04.2014. URL: https://www.auanet.org/common/pdf/education/clinical-guidance/Castration-Resistant-Prostate-Cancer.pdf [Zugriff: 18.09.2014]. 2014.

10. Coons, S. J., Rao, S., Keininger, D. L., Hays, R. D. A comparative review of generic quality-of-life instruments. Pharmacoeconomics. 2000; 17(1): 13-35.

11. D'Amico, A. V., Whittington, R., Lalkowicz, S. B., Schultz, D., Blank, K. et al. Biomedical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280(11): 969-974.

12. Deeks, J. J., Higgins, J. P. T. Statistical algorithms in Review Manager 5 [online]. URL: http://www.cochrane.org/sites/default/files/uploads/handbook/Statistical_Methods_in_RevMan5-1.pdf [Zugriff: 07.03.2014]. 2010.

13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. URL: http://www.dgho.de/informationen/grundlegende-dokumente/gesundheitspolitische-papiere/101126_Diskussionspapier_DGHO_29.11.2010_final.pdf [Zugriff: 07.03.2014]. 2010.

14. 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.

15. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 13.12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Zugriff: 23.04.2013]. 2012.

16. Evans, C., S. Higano, C., Keane, T., Andriole, G., Saad, F. et al. Late-breaking abstract: The prevail study: Primary and non-visceral / visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic prostate cancer (MPC) that had progressed on ADT. J. Urol. 2014; 191(4): e223-e224.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Diskussionsveranstaltung zur Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel nach § 35a SGB V am 29. November 2010 [online]. URL: http://www.g-ba.de/institution/service/veranstaltungen/veranstaltungen-amnog/onkologie [Zugriff: 23.04.2013]. 2010.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-095 vom 18.12.2013. 2013a.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 26.11.2013. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf [Zugriff: 23.04.2014]. 2013b.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Selektive Serotonin- und Noradrenalin- Wiederaufnahmehemmer (SNRI) bei Patienten mit Depressionen, Abschlussbericht A05-20A [online]. Stand: 17.06.2009. URL: https://www.iqwig.de/download/A05-20A_Abschlussbericht_SNRI_bei_Patienten_mit_Depressionen.pdf [Zugriff: 22.08.2014]. 2009.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1 vom 28.11.2013 [online]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf [Zugriff: 30.04.2014]. 2013a.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V [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: 01.04.2014]. 2013b.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V [online]. Stand: 11.04.2013. 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]. 2013c.

24. Medivation, 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: 27.01.2014. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020821-41-DE [Zugriff: 20.10.2014]. 2010a.

25. Medivation, Inc. PharmNet.Bund: 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: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm [Zugriff: 20.10.2014]. 2010b.

26. Medivation, 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: 20.10.2014]. 2011.

27. Medivation, Inc. ClinicalTrials.gov: NCT01212991. A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer [online]. Stand: 08.10.2014. URL: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991 [Zugriff: 20.10.2014]. 2014a.

28. Medivation, Inc. Clinical Study Report. 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. Version 1.0 Final - 28.02.2014. 2014b.

29. Mottet, N., Bastian, P. J., Bellmunt, J., van den Bergh, R. C. N., Bolla, M. et al. Guidelines on Prostate Cancer [online]. Stand: 04.2014. URL: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf [Zugriff: 29.04.2014]. 2014.

30. Oemar, M., Oppe, M. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.0 [online]. Stand: 10.2013. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2013_v5.0_October_2013.pdf [Zugriff: 13.05.2014]. 2013.

31. Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Schreiben vom 08. November 2010 an den Gemeinsamen Bundesausschuss zur Diskussionsrunde zur frühen Nutzenbewertung onkologischer

Arzneimittel [online]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3006/PEI.pdf [Zugriff: 14.04.2014]. 2010.

32. 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 Int. 2013; 111(5): 753-760.

33. Sandblom, G., Carlsson, P., Sennfalt, 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(6): 1163-1168.

34. 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. J. Clin. Oncol. 2008; 26(7): 1148-1149.

35. Schutz, F. A., Buzaid, A. C., Sartor, O. Taxanes in the management of metastatic castration-resistant prostate cancer: Efficacy and management of toxicity. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2014; 91(3): 248–256.

36. Sternberg, C. N., Baskin-Bey, E. S., Watson, M., Worsfold, A., Rider, A. et al. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. BMC urology 2013; 13: 58.

37. Tombal, B., Iversen, P., Miller, K., Tammela, T., Borre, M. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration resistant prostate cancer (MCRPC): Primary and European regional results of the phase 3 prevail study. Eur. Urol., Supplements 2014; 13(1): LBA3.

38. Webster, K., Odom, L., Peterman, A., Lent, L., Cella, D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. Qual. Life Res. 1999; 8(7): 604.

39. Wirth, M., Weißbach, L., Ackermann, R., Alberti, W., Albrecht, C. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, AWMF-Register-Nummer (034-022OL), Langversion 3.0 [online]. Stand: 09.2014. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_201409.pdf [Zugriff: 07.10.2014]. 2014.

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	23.10.2014
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Einschränkung: Trials Suche in „ALL TEXT“
Suchstrategie	Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR “MDV 3100” OR Xtandi

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide	8
2	Enzalutamid	0
3	MDV3100	2
4	MDV-3100	0
5	„MDV 3100“	0
6	Xtandi	2
7	OR/1-6	8

Datenbankname	Embase® Embase Alert®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog® Data Star®
Datum der Suche	24.10.2014
Zeitsegment	Embase®: Keine zeitliche Begrenzung Embase Alert®: Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity Search Strategy for identifying randomized trials in Embase® and Embase® Alert entsprechend der Syntax für ProQuest® Dialog® DataStar®
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) AND ((TI(random*) OR AB(random*)) OR (TI(placebo*) OR AB(placebo*) OR SU(placebo*)) OR (TI(double-blind*) OR AB(double-blind*))) AND (prosta*) AND (cancer OR (tumor OR tumour) OR carcinoma* OR neoplasm*)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide	880
2	Enzalutamid	5
3	MDV3100	283
4	MDV-3100	417
5	„MDV 3100“	417
6	Xtandi	73
7	OR/1-6	1215
8	TI(random*) OR AB(random*)	998.413
9	TI(placebo*) OR AB(placebo*) OR SU(placebo*)	358.583
10	TI(double-blind*) OR AB(double-blind*)	165.103
11	OR/8-10	1.226.622
12	prosta*	476.473
13	cancer	3.354.267
14	tumor OR tumour	2.551.819
15	carcinom*	985.599
16	neoplasm*	631.726
17	OR/13-16	4.524.552
18	12 AND 17	236.170
19	7 AND 11 AND 18	413

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	24.10.2014
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
Suchstrategie	(((((((((Enzalutamide) OR Enzalutamid) OR MDV3100) OR MDV-3100) OR "MDV 3100") OR Xtandi)) AND (((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR randomized[Text Word]) OR randomized[MeSH Terms]) OR placebo[Text Word]) OR placebo[MeSH Terms]))) AND ((prosta*[Text Word]) AND (((((cancer) OR tumor) OR tumour) OR carcinom*) OR neoplasm*))

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Enzalutamide	344
2	Enzalutamid	1
3	MDV3100	225
4	MDV-3100	131
5	"MDV 3100"	131
6	Xtandi	9
7	OR/1-6	422
8	randomized controlled trial[Publication Type]	374.811
9	randomized[Text Word]	577.271
10	randomized[MeSH Terms]	80.874
11	placebo[Text Word]	162.018
12	placebo[MeSH Terms]	32.237
13	OR/8-12	692.160
14	prosta*[Text Word]	295.336
15	cancer	3.026.913
16	tumor	3.005.105
17	tumour	3.005.105
18	carcinom*	652.082
19	neoplasm*	2.164.178
20	OR/15-19	3.365.404
21	14 AND 20	144.205
22	7 AND 13	71
23	22 AND 21	71

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	20.10.2014
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [ALL FIELDS]
Treffer	78

Studienregister	*EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	20.10.2014
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [All Fields]
Treffer	23

Studienregister	*International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	20.10.2014
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [All Fields]
Treffer	85

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	20.10.2014
Suchstrategie	(Enzalutamide OR Enzalutamid OR MDV3100 OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR Xtandi) [Title]
Treffer	9

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. Aragon-Ching, J. B. Further analysis of PREVAIL: Enzalutamide use in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Asian J. Androl. 2014; 16.

2. Nadal, R., Zhang, Z., Rahman, H., Schweizer, M. T., Denmeade, S. R. et al. Clinical activity of enzalutamide in Docetaxel-naïve and Docetaxel-pretreated patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. The Prostate 2014; 74: 1560-1568.

3. Pal, S. K., Sartor, O. Prostate cancer: the best fit for enzalutamide in metastatic prostate cancer. Nature reviews. Clin. Oncol. 2014; 11(9): 504-506.

Ausschlussgrund: Einschlusskriterium E6 (Vollpublikation verfügbar) nicht erfüllt:

4. Armstrong, A. J., Tombal, B., Sternberg, C. N., Higano, C. S., Rathkopf, D. E. et al. Primary, secondary, and quality-of-life endpoint results from PREVAIL, a phase 3 study of enzalutamide in men with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). J. Clin. Oncol. 2014; 32(15): 5007.

5. Evans, C., S. Higano, C., Keane, T., Andriole, G., Saad, F. et al. Late-breaking abstract: The prevail study: Primary and non-visceral / visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic prostate cancer (MPC) that had progressed on adt. J. Urol. 2014; 191(4): e223-e224.

6. Tombal, B., Iversen, P., Miller, K., Tammela, T., Borre, M. et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration resistant prostate cancer (MCRPC): Primary and European regional results of the phase 3 prevail study. European Urology, Supplements 2014; 13(1): LBA3.

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: Einschlusskriterium *randomisierte kontrollierte Studie* nicht erfüllt.			
(1)	082013-032	ClinicalTrials.gov: NCT02064582	University of Texas Southwestern Medical Center. Enzalutamide and Hormone Therapy Before, During, and After Radiation for High Risk Localized Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02064582?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=60
(2)		ICTRP: NCT02064582	University of Texas Southwestern Medical Center. Phase 2 Study of Enzalutamide and GnRH Agonist Before, During and After Radiation Therapy in Treatment of Patients With High-risk Localized Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064582
(3)	10241, NCI-2014-00417, P30CA069533	ClinicalTrials.gov: NCT02099864	OHSU Knight Cancer Institute. Genetic and Molecular Mechanisms in Assessing Response in Patients With Prostate Cancer Receiving Enzalutamide Therapy. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099864?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=45
(4)		ICTRP: NCT02099864	OHSU Knight Cancer Institute. Molecular Mechanisms Underlying Tumor Progression Despite Enzalutamide Treatment. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02099864
(5)	13-073	ClinicalTrials.gov: NCT01885949	Massachusetts General Hospital. Tivozanib + Enzalutamide in Adv Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01885949?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=20
(6)		ICTRP: NCT01885949	Massachusetts General Hospital. Phase 2 Combination Trial of Tivozanib and Enzalutamide in Men With

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			Advanced Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885949
(7)	13-119	ClinicalTrials.gov: NCT01974765	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Enzalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive (AR+) Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and One, Two or Three Prior Therapies. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01974765?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=30
(8)		ICTRP: NCT01974765	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974765
(9)	13-143	ClinicalTrials.gov: NCT02091531	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Dual mTOR Inhibitor MLN0128 in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091531?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=78
(10)	13-301	ClinicalTrials.gov: NCT01942837	Dana-Farber Cancer Institute. Phase II Trial of Enzalutamide for Castrate-resistant Prostate Cancer With Correlative Assessment of Androgen Receptor Signaling. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01942837?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=22&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(11)		ICTRP: NCT01942837	Dana-Farber Cancer Institute. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942837
(12)	13-444	ClinicalTrials.gov: NCT02028988	Dana-Farber Cancer Institute. Enzalutamide + External Beam Rt For Prostate. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02028988?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=4&show_locs=Y
(13)		ICTRP: NCT02028988	Dana-Farber Cancer Institute. Enzalutamide With External Beam Radiation for Intermediate Risk Prostate Cancer: A Phase II Study. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			2028988
(14)	13P.461, 2013-027	ClinicalTrials.gov: NCT02023463	Thomas Jefferson University. Enzalutamide, Radiation Therapy and Hormone Therapy in Treating Patients With Intermediate or High-Risk Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02023463?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=9&show_locs=Y
(15)		ICTRP: NCT02023463	Thomas Jefferson University. Phase Ib Trial of Enzalutamide in Combination With Radiation Therapy and LHRH Agonist Therapy in the Management of Intermediate and High-Risk Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023463
(16)	14-230	ClinicalTrials.gov: NCT02207504	Dana-Farber Cancer Institute. Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02207504?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=43
(17)		ICTRP: NCT02207504	Dana-Farber Cancer Institute. A Phase 1 Study of Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Before or After Progression on Docetaxel. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02207504
(18)	14-283	ClincalTrials.gov: NCT02268175	Dana-Farber Cancer Institute. Enzalutamide/Leuprolide +/- Abiraterone/Pred in Prostate. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02268175?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=16
(19)	14552	ClinicalTrials.gov: NCT02215161	University of California, San Francisco. Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02215161?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=74
(20)		ICTRP: NCT02215161	University of California, San Francisco. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215161

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(21)	14-C-0090 140090	ICTRP: NCT02117531	National Cancer Institute (NCI). 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117531
(22)	200331	ClinicalTrials.gov: NCT02215096	GlaxoSmithKline. Dose-finding Study of GSK2636771 When Administered in Combination With Enzalutamide in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02215096?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=53
(23)		ICTRP: NCT02215096	GlaxoSmithKline. A Phase I, Open-label, Dose-finding Study of GSK2636771 Administered in Combination With Enzalutamide (Xtandi^TM) in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215096
(24)	2013-003058-25	ClinicalTrial.gov: NCT01981707	University Hospital, Grenoble. F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer (PRECHOL). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01981707?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=67
(25)		ICTRP: NCT01981707	University Hospital, G. F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer Treated by Abiraterone Acetate or Enzalutamide. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981707
(26)	53018	ClinicalTrials.gov: NCT02213107	University of Rochester. Enzalutamide Plus Dutasteride as 1st Line Treatment for Vulnerable Patients =/> 65 Years Old w/ Systemic Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02213107?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=18&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(27)		ICTRP: NCT02213107	University of Rochester. A Phase II Study of Enzalutamide Plus Dutasteride as First Line Treatment for Vulnerable Patients =/> 65 Years Old With Systemic Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02213107
(28)	9259, NCI-2014-01438,	ClinicalTrials.gov: NCT02228265	OHSU Knight Cancer Institute. Molecular Features and Pathways in Predicting Resistance in Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Receiving

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
	P30CA069533		Enzalutamide. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228265?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=32
(29)		ICTRP: NCT02228265	OHSU Knight Cancer Institute. Identifying Mechanisms of Resistance to Enzalutamide (MDV3100) Treatment in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228265
(30)	9785-CL-0001, 2011-000089-37	ClinicalTrials.gov: NCT01911715	Astellas Pharma Europe B.V. A Study to Explore the Routes of Elimination of MDV3100. 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01911715?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=37
(31)	9785-CL-0007 2011-000163-26	ClinicalTrials.gov: NCT01911728	Astellas Pharma Europe B.V. Drug-drug Interaction Study With MDV3100 and a Cocktail of Substrates. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01911728?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=20&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(32)		ICTRP: NCT01911728	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01911728
(33)	9785-CL-0009	ClinicalTrials.gov: NCT01901133	Astellas Pharma Europe B.V Hepatic Impairment Study With MDV3100 in Subjects With Mild and Moderate Hepatic Impairment Compared to a Healthy Control Group. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01901133?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=2
(34)		ICTRP: NCT01901133	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01901133
(35)	9785-CL-0011	ClinicalTrials.gov: NCT01650194	Astellas Pharma Global Development, Inc. A Study to Determine Safety and Tolerability of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01650194?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=17&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(36)		ICTRP: NCT01650194	Astellas Pharma Global Development, Inc. 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. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650194
(37)	9785-CL-0111	ClinicalTrials.gov: NCT01284920	Astellas Pharma Inc. A Study of MDV3100 to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of in Prostate Cancer Patients. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01284920?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=14&show_locs=Y&sect=X0123456
(38)		ICTRP: NCT01284920	Astellas Pharma Inc. A Phase I/II, Open-Label, Uncontrolled, Dose-Escalation Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. 2011. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01284920
(39)	9785-CL-0121	ClinicalTrials.gov: NCT01534052	Astellas Pharma Inc. A Study to Assess the Safety of Continued Administration of MDV3100 in Subjects With Prostate Cancer Who Showed Benefit From Prior Exposure to MDV3100. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01534052?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=5
(40)		ICTRP: NCT01534052	Astellas Pharma Inc. 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. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534052
(41)	9785-CL-0122	ClinicalTrials.gov: NCT02124668	Astellas Pharma Europe B.V. A Study to Monitor the Safety of Enzalutamide in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02124668?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=6&show_locs=Y
(42)		ICTRP: NCT02124668	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02124668
(43)	9785-CL-0321	ClinicalTrials.gov: NCT01302041	Astellas Pharma Inc. A Study to Test if MDV3100 is Effective and Safe in Prostate Cancer Patients Who Have Never Had Hormone Therapy. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01302041?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=38
(44)		EU Clinical Trials Register: 2010-021287-16	Astellas Pharma Europe BV (APEB). A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer. 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021287-16/DE
(45)		ICTRP: NCT01302041	Astellas Pharma Inc. A Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Safety Study of MDV3100 in Patients With Hormone-naïve Prostate Cancer. 2011. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01302041
(46)		PharmNet.Bund: 2010-021287-16	Astellas Pharma Europe BV (APEB) Netherlands. A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer. 2010. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
(47)	9785-CL-0401	ClinicalTrials.gov: NCT01606982	Astellas Pharma Global Development, Inc. Provide Expanded Access to MDV3100 and Monitor Its Safety in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01606982?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=61&show_locs=Y#locn
(48)		ICTRP: NCT01606982	Astellas Pharma Global Development, Inc. 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. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01606982
(49)	9785-CL-0403, U1111-1157-0224	ClinicalTrials.gov: NCT01977651	Astellas Pharma Global Development, Inc. A Study to Evaluate the Potential Increased Risk of Seizures Among Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			Patients Treated With Enzalutamide (UPWARD). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01977651?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=2&show_locs=Y#locn
(50)		EU Clinical Trials Register: 2013-003022-92	Astellas Pharma Global Development, Inc. 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). 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003022-92/DE
(51)		ICTRP: NCT01977651	Astellas Pharma Global Development, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01977651
(52)		PharmNet.Bund: 2013-003022-92	Astellas Pharma Global Development, Inc. United States. 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). 2013. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
(53)	9785-CL-0404, 2012-004858-29	ClinicalTrials.gov: NCT02138162	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02138162?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=11&show_locs=Y
(54)		ICTRP: NCT02138162	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138162
(55)	9785-CL-0410	ClinicalTrials.gov: NCT02116582	Astellas Pharma Europe B.V. A Study to Evaluate Enzalutamide After Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfübar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02116582?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=59
(56)		EU Clinical Trials Register: 2013-002271-17	Astellas Pharma Europe B.V. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002271-17/DE
(57)		ICTRP: EUCTR2013-002271-17-BE	Astellas Pharma Europe B.V. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002271-17-BE
(58)		PharmNet.Bund: 2013-002271-17	Astellas Pharma Europe B.V. Netherlands. A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate. 2013. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
(59)		ClinicalTrials.gov: NCT02091960	Astellas Pharma Global Development, Inc. A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide With Trastuzumab in Subjects With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Positive (HER2+), Androgen Receptor Positive (AR+) and Estrogen Receptor Negative (ER-) Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02091960?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=3&show_locs=Y
(60)	9785-CL-1121	EU Clinical Trials Register: 2013-000093-29	Astellas Pharma Global Development, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000093-29/BE
(61)		ICTRP: NCT02091960	Astellas Pharma Global Development, Inc. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091960
(62)	9785-UC-0001	ClinicalTrials.gov: NCT01663415	Astellas Pharma Global Development, Inc. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve, Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2012. Verfügbar unter:

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01663415?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=36
(63)		ICTRP: NCT01663415	Astellas Pharma Global Development, Inc. 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. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01663415
(64)	CASE12812, NCI-2013-01661	ClinicalTrials.gov: NCT01927627	Case Comprehensive Cancer Center. Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01927627?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=25
(65)		ICTRP: NCT01927627	Case Comprehensive Cancer Center. A Phase 2 Study of Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer Who Have Undergone Local Definitive Therapy With Radical Prostatectomy. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927627
(66)	CFG920X2101	EU Clinical Trials Register: 2012-001961-33	Novartis Pharma AG. A phase I/II, multicenter, open-label dose finding study of oral CFG920 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. 2012. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001961-33/BE
(67)	CRPC-MDA-1	ClinicalTrials.gov: NCT01091103	Medivation, Inc. Determine the Effect of MDV3100 on the Androgen Signaling Pathway in Correlation With the Anti-tumor Effects of MDV3100 to Identify Potential Predictors of Response or Resistance to Therapy. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01091103?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=15&show_locs=Y&sect=X0123456
(68)		ICTRP: NCT01091103	Medivation, Inc. A Study of Continuous Oral Dosing of a Novel Antiandrogen MDV3100, in Castration-Resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients Evaluating the Tumor Micro-Environment. 2010. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01091103
(69)	FuTuRe	EU Clinical Trials Register: 2012-005431-86	University Medical Center Groningen. 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. 2012. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005431-86/NL

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(70)		ICTRP: NTR4086	University Medical Center Groningen (UMCG). 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4086
(71)		ICTRP: EUCTR2012-005431-86-NL	University Medical Center Groningen. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005431-86-NL
(72)	HCI68770	ClinicalTrials.gov: NCT02199197	University of Utah. Radium Ra 223 With Enzalutamide in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02199197?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=69
(73)		ICTRP: NCT02199197	University of Utah. Radium Ra 223 With Enzalutamide in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199197
(74)	ICORG 13-21	ClinicalTrials.gov: NCT02225704	ICORG- All Ireland Cooperative Oncology Research Group. Radium-223 in Combination With Enzalutamide. 2014. Verfügbat unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02225704?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=44
(75)		EU Clinical Trials Register: 2013-004850-97	ICORG, the All-Ireland Cooperative Oncology Research Group. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004850-97/IE
(76)		ICTRP: EUCTR2013-004850-97-IE	ICORG, the All-Ireland Cooperative Oncology Research Group. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer - Radium-223 & Enzalutamide in mCRPC. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004850-97-IE
(77)		ICTRP: NCT02225704	ICORG- All Ireland Cooperative Oncology Research Group. A Phase II Study of Radium-223 in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			2225704
(78)	J1416	ClinicalTrials.gov: NCT02090114	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. RE-sensitizing With Supraphysiologic Testosterone to Overcome REsistant (The RESTORE Study) (Restore). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02090114?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=40
(79)		ICTRP: NCT02090114	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090114
(80)	JPRN-UMIN000014702	ICTRP: JPRN-UMIN000014702	CRPC-TRG: Castration resistant prostate cancer treatment research group. Clinical study of enzalutamide on castration resistant prostate cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014702
(81)	LCCC 1231, 12-2562	ClinicalTrials.gov: NCT02008058	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. Observational Longitudinal Study of Pain in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02008058?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=79
(82)	MDV3100-06	ClinicalTrials.gov: NCT01565928	Medivation, Inc. Safety and Tolerability Study of MDV3100 in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01565928?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=19&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(83)		ICTRP: NCT01565928	Medivation, Inc. A Phase 1b, Open-label, Safety and Tolerability Study of Oral MDV3100 in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Prostate Cancer. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565928
(84)	MDV3100-08	ClinicalTrials.gov: NCT01597193	Medivation, Inc. Safety Study of Enzalutamide (MDV3100) in Patients With Incurable Breast Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01597193?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=11
(85)		ICTRP:	Medivation, Inc. A Phase 1 Open-Label, Dose Escalation

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
		NCT01597193	Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Enzalutamide (Formerly MDV3100) in Patients With Incurable Breast Cancer. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597193
(86)	MCC-17696	ClinicalTrials.gov: NCT02138383	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02138383?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=7&show_locs=Y
(87)		ICTRP: NCT02138383	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. A Phase I Trial With Cohort Expansion of Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138383
(88)	Neoadj enz/abi/dut/deg	ClinicalTrials.gov: NCT02159690	Kenneth Pienta, MD. A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02159690?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=8&show_locs=Y
(89)		ICTRP: NCT02159690	Kenneth Pienta, M. A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159690
(90)	PAM4983g, GO27845	ClinicalTrials.gov: NCT01362374	Genentech, Inc. Safety and Pharmacology Of GDC-0068 in Combination With Docetaxel, Fluoropyrimidine Plus Oxaliplatin, Paclitaxel, or Enzalutamide in Patients With Advanced Solid Tumors. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01362374?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=66
(91)		ICTRP: NCT01362374	Genentech, Inc. A Phase Ib, Open-label, Dose-escalation Study of the Safety and Pharmacology Of GDC-0068 in Combination With Docetaxel, Fluoropyrimidine Plus Oxaliplatin, Paclitaxel, or Enzalutamide in Patients With Advanced Solid Tumors. 2011. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01362374

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(92)	Pro00049865	ClinicalTrial.gov: NCT02057939	Duke University. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02057939?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=1
(93)		ICTRP: NCT02057939	Duke University. Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM). 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057939
(94)	PSMA ADC 2301	ClinicalTrials.gov: NCT01695044	Progenics Pharmaceuticals, Inc. A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01695044?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=76&show_locs=Y
(95)	S-3100-1-01	ClinicalTrials.gov: NCT00510718	Medivation, Inc. A Phase 1 Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00510718?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=49
(96)		ICTRP: NCT00510718	Medivation, Inc. A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. 2007. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00510718
(97)	SCRI GU 99	ClinicalTrials.gov: NCT02125084	SCRI Development Innovations, LLC. Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02125084?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=58
(98)		ICTRP: NCT02125084	SCRI Development Innovations, L. Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Phase I Study With a Maximum Tolerated Dose Expansion Cohort. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125084
(99)	VMT-VT-464-CL-001	ClinicalTrials.gov: NCT02012920	Viamet Pharmaceuticals, Inc. A Study to Evaluate Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02012920?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=77

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(100)		EU Clinical Trials Register: 2011-004103-20	Viamet Pharmaceuticals, Inc. A Phase 1/2 Open-Label, Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of VT-464 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. 2011. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004103-20/GB
(101)	VMT-VT-464-CL-002	ClinicalTrials.gov: NCT02130700	Viamet Pharmaceuticals, Inc. Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02130700?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=72
(102)		ICTRP: NCT02130700	Viamet Pharmaceuticals, Inc. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130700
Ausschlussgrund E2: Einschlusskriterium *Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist* **nicht erfüllt**			
(103)	1280.8, 2013-004011-41	ClinicalTrials.gov: NCT02204072	Boehringer Ingelheim. BI 836845 Plus Enzalutamide in Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02204072?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=4
(104)		ICTRP: NCT02204072	Boehringer Ingelheim. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204072
(105)	130153, 13-C-0153	ClinicalTrials.gov: NCT01875250	National Cancer Institute (NCI). Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01875250?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=16&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456#desc
(106)		ICTRP: NCT01875250	National Cancer Institute (NCI). A Phase II Trial of Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01875250

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(107)	9785-CL-0006	ClinicalTrials.gov: NCT01913379	Astellas Pharma Europe B.V. Drug-drug Interaction Study With MDV3100 (ASP9785) and Gemfibrozil and Itraconazole. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01913379?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=23
(108)		ICTRP: NCT01913379	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913379
(109)	9785-CL-0010, 2012-002502-49	ClinicalTrials.gov: NCT01911741	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911741?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=39
(110)	9785-CL-0405, 2012-004841-34	ClinicalTrials.gov: NCT02138799	Astellas Pharma Europe B.V. A Study to Evaluate How a Drug That Alters Liver Enzymes (Rifampin) Affects the Metabolism of Enzalutamide in Men. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02138799?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=35
(111)		ICTRP: NCT02138799	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138799
(112)	2013-0332, NCI-2014-01041	ClinicalTrials.gov: NCT01946165	M.D. Anderson Cancer Center. Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01946165?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=31
(113)		ICTRP: NCT01946165	M.D. Anderson Cancer Center. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946165

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(114)	9785-CL-0406	ClinicalTrials.gov: NCT02225093	Astellas Pharma Europe B.V. A Study to Evaluate How Daily Dosing With Enzalutamide Affects the Metabolism of Caffeine and Dextromethorphan in Men With Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02225093?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=12
(115)		ICTRP: NCT02225093	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225093
(116)	ANZUP 1304	ICTRP: ACTRN12614000110684	University NHMRC Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney. A randomised study of male participants with metastatic prostate cancer in treatment with a luteinising releasing 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000110684
(117)	ARN-AR18-CT-102	EU Clinical Trials Register: 2013-004405-30	Arno Therapeutics Inc. A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004405-30/GB
(118)	C21005	EU Clinical Trials Register: 2010-018662-23	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 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. 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018662-23/DE
(119)	CRCP2 (Affirm)	ClinicalTrials.gov: NCT00974311	Medivation, Inc. Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy (AFFIRM). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00974311?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=12&show_locs=Y
(120)		EU Clinical Trials Register: 2009-013174-41	Medivation, Inc. 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.

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			2009. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013174-41/DE
(121)		ICTRP: EUCTR2009-013174-41-BE	Medivation, Inc. 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. 2009. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-013174-41-BE
(122)		PharmNet.Bund: 2009-013174-41	Medivation, Inc. United States. 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. 2009. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
(123)	EMT13001	ClinicalTrials.gov: NCT01990196	University of California, Los Angeles. Neoadjuvant Phase 2 Study Comparing the Effects of AR Inhibition With/Without SRC or MEK Inhibition in Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01990196?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=68
(124)		ICTRP: NCT01990196	University of California, Los Angeles. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990196
(125)	MDV3100-07	ClinicalTrials.gov: NCT01547299	Medivation, Inc. Study of MDV3100 as a Neoadjuvant Therapy for Patients Undergoing Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01547299?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=34
(126)		ICTRP: NCT01547299	Medivation, Inc. A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of MDV3100 as a Neoadjuvant Therapy for Patients Undergoing Prostatectomy for Localized Prostate Cancer. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01547299
(127)	MDV3100-12	ClinicalTrials.gov: NCT02007512	Medivation, Inc. Safety Study of Enzalutamide in Combination With Exemestane in Patients With Advanced Breast Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02007512?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=24&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(128)		EU Clinical Trials Register: 2013-002717-35	Medivation, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002717-35/BE
(129)		ICTRP: NCT02007512	Medivation, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02007512
(130)		ICTRP: EUCTR2013-002717-35-BE	Medivation, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002717-35-BE
(131)		ICTRP: EUCTR2013-002717-35-ES	Medivation, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002717-35-ES
(132)		ICTRP: EUCTR2013-002717-35-GB	Medivation, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002717-35-GB
(133)	MDV3100-14	ClinicalTrials.gov: NCT02003924	Medivation, Inc. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROSPER). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02003924?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=5&show_locs=Y

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(134)		EU Clinical Trials Register: 2012-005665-12	Medivation, Inc. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. 2012. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-005665-12/DE
(135)		ICTRP: NCT02003924	Medivation, Inc. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003924
(136)		ICTRP: EUCTR2012-005665-12-SE	Medivation, Inc. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005665-12-SE
(137)		PharmNet.Bund: 2012-005665-12	Medivation, Inc. United States. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. 2012. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
(138)	MDV3100-11, 2013 000698 57	ClinicalTrials.gov: NCT01889238	Medivation, Inc. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Advanced, Androgen Receptor-Positive, Triple Negative Breast Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01889238?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=62
(139)		EU Clinical Trials Register: 2013-000698-57	Medivation, Inc. 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 Cancer2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000698-57/GB
(140)		ICTRP: EUCTR2013-000698-57-GB	Medivation, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000698-57-GB
(141)	Pro00053924	ClinicalTrials.gov: NCT02256111	Duke University. EXTEND Exercise Trial. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02256111?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=63
(142)		ICTRP: NCT02256111	Duke University. EXTEND: Safety and Efficacy of EXercise Training in Men Receiving ENzalutamide in Combination With Conventional Androgen Deprivation Therapy for Hormone Naïve Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02256111
(143)	XL184–306	EU Clinical Trials Register: 2012-001426-99	Exelixis, Inc. 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. 2012. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001426-99/GB
(144)	XL184-307	ClinicalTrials.gov: NCT01605227	Exelixis. Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel and Abiraterone or MDV3100 (COMET-1). 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01605227?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=71&show_locs=Y
(145)		EU Clinical Trials Register: 2012-001834-33	Exelixis, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castrationresistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100. 2012. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001834-33/DE
(146)		ICTRP: NCT01605227	Exelixis, Inc. 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. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01605227
(147)		PharmNet.Bund: 2012-001834-33	Exelixis, Inc. United States. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castrationresistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100. 2012. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Ausschlussgrund E3: Einschlusskriterium *Enzalutamid 160 mg täglich + Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation* nicht erfüllt.			
(148)	16544	ClinicalTrials.gov: NCT02034552	Bayer. A Randomized Phase IIa Efficacy and Safety Study of Radium-223 Dichloride With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02034552?ter

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			m=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=6&show_locs=Y#locn
(149)		ICTRP: NCT02034552	Bayer. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02034552
(150)	16580	ICTRP: ISRCTN17168679	Royal Marsden NHS Foundation Trust (UK). A randomised Phase II study of enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17168679
(151)	CCR3972 CRUKE/12/050 lCR-CTSU/2012/10037	EU Clinical Trials Register: 2013-004091-34	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004091-34/GB
(152)		ICTRP: EUCTR2013-004091-34-GB	The Royal Marsden NHS Foundation Trust. A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer - RE-AKT. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004091-34-GB
(153)	CDR0000455008, MRC-STAMPEDE, EU-205102, MRC-PR08, ISRCTN78818544, EUDRACT-2004-000193-31	ClinicalTrials.gov: NCT00268476	Medical Research Council. STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy: A Multi-Stage Multi-Arm Randomised Controlled Trial. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00268476?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=70&show_desc=Y&show_locs=Y#desc
(154)		ICTRP: ISRCTN78818544	Medical Research Council (UK). Systemic Therapy in Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy STAMPEDE. 2004. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544
(155)	C-II-010	EU Clinical Trials Register: 2013-005504-34	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research – EWIV. Randomized phase II CAbazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention TriAl (CAINTA). 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005504-34/AT

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(156)	C21004	EU Clinical Trials Register: 2010-018661-35	Millennium Pharmaceuticals, Inc. 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. 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-018661-35/DE
(157)	ISIS 183750-CS3	EU Clinical Trials Register: 2010-022239-12	Isis Pharmaceuticals, Inc. A Phase 1b/2 Study of Docetaxel and Prednisone, with or without ISIS 183750 (an eIF4E Inhibitor), inPatients with Castrate-Resistant Prostate Cancer. 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022239-12/HU
(158)	LCCC 1339	ClinicalTrials.gov: NCT02130947	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. Randomized, Controlled Study of an Exercise Intervention Program for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Either Abiraterone or Enzalutamide. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02130947?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=73
(159)		ICTRP: NCT02130947	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. Randomized, Controlled Study of an Exercise Intervention Program for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Either Abiraterone or Enzalutamide. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130947
(160)	MDV3100-10	ClinicalTrials.gov: NCT01995513	Medivation, Inc. 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. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01995513?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=1&show_locs=Y
(161)		EU Clinical Trials Register: 2013-000722-54	Medivation, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000722-54/DE
(162)		ICTRP: NCT01995513	Medivation, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT0

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			1995513
(163)		ICTRP: EUCTR2013-000722-54-ES	Medivation, Inc. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000722-54-ES
(164)		PharmNet.Bund: 2013-000722-54	Medivation, Inc. United States. 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. 2013. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
(165)	P12-2	ClinicalTrials.gov: NCT01981122	Dendreon. A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01981122?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=26&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(166)		ICTRP: NCT01981122	Dendreon. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981122
Ausschlussgrund E4: Einschlusskriterium *Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation* nicht erfüllt.			
(167)	130146, 13-C-0146	ClinicalTrials.gov: NCT01867333	National Cancer Institute (NCI). Enzalutamide With or Without Vaccine Therapy for Advanced Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01867333?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=65
(168)		ICTRP: NCT01867333	National Cancer Institute (NCI). A Randomized Phase II Trial Combining Vaccine Therapy With PROSTVAC /TRICOM and Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01867333
(169)	1311012529 2013-083 NCI-2014-00212 P30CA022453	ClinicalTrials.gov: NCT02058706	Barbara Ann Karmanos Cancer, Institute. National Cancer, Institute. LHRH Analogue Therapy With Enzalutamide or Bicalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02058706

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
(170)		ICTRP: NCT02058706	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058706
(171)	9785-CL-0003	ClinicalTrials.gov: NCT01902251	Astellas Pharma Europe B.V. Relative Bioavailability Study of Enzalutamide in Prostate Cancer Patients. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01902251?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=3
(172)		ICTRP: NCT01902251	Astellas Pharma Europe B.V. 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. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902251
(173)	9785-CL-0222 (TERRAIN)	ClinicalTrials.gov: NCT01288911	Astellas Pharma Inc. A Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer. 2014 Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01288911?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=13&show_locs=Y&sect=X0123456
(174)		EU Clinical Trials Register: 2010-021868-15	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD). Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 (ASP9785) vs. Bicalutamide in Castrate Men with Metastatic Prostate Cancer. 2010. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021868-15/DE
(175)		ICTRP: NCT01288911	Astellas Pharma Inc. A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer. 2011. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01288911
(176)		PharmNet.Bund: 2010-021868-15	Astellas Pharma Global Development, Inc. (APGD) United States. Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 (ASP9785) vs. Bicalutamide in Castrate Men with Metastatic Prostate Cancer. 2010. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
(177)	A031201, U10CA031946, NCI-2013-01737	ClinicalTrials.gov: NCT01949337	Alliance for Clinical Trials in Oncology. Enzalutamide With or Without Abiraterone Acetate and Prednisone in Treating Patients With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter:

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01949337?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=23&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(178)		ICTRP: NCT01949337	Alliance for Clinical Trials in Oncology. Phase III Trial of Enzalutamide (NSC# 766085) Versus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone for Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949337
(179)	EORTC-1333	ClinicalTrials.gov: NCT02194842	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC. Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194842?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=64
(180)		ICTRP: NCT02194842	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02194842
(181)	GUTG-001	ClinicalTrials.gov: NCT02125357	British Columbia Cancer Agency. Sequencing Abiraterone and Enzalutamide in mCRPC. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125357?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=52
(182)		ICTRP: NCT02125357	British Columbia Cancer Agency. A Randomized Phase II Study of Sequencing Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125357
(183)	IRB13-0979	ClinicalTrials.gov: NCT02012296	University of Chicago. Enzalutamide and Mifepristone in Treating Patients With Metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02012296?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=25&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(184)		ICTRP: NCT02012296	University of Chicago. A Phase I/II Trial of Enzalutamide Plus the Glucocorticoid Receptor Antagonist Mifepristone for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02012296
(185)	J1454,	ClinicalTrials.gov:	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. Randomized Salvage Radiation Therapy Plus

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
	IRB00030471	NCT02203695	Enzalutamide Post Prostatectomy. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02203695?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=55
(186)		ICTRP: NCT02203695	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203695
(187)	MDV3100-09 (STRIVE)	ClinicalTrials.gov: NCT01664923	Medivation, Inc. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Men With Prostate Cancer (STRIVE). 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01664923?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=21&show_desc=Y&show_locs=Y&sect=X0123456
(188)		ICTRP: NCT01664923	Medivation, Inc. A Multicenter Phase 2, Randomized, Double-Blind, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Men With Prostate Cancer Who Have Failed Primary Androgen Deprivation Therapy. 2012. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01664923
(189)	Nil	ICTRP: ACTRN12614000126617	University NHMRC Clinical Trials Centre (CTC), University of Sydney. 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. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000126617
(190)	OZM-054	ClinicalTrials.gov: NCT02254785	British Columbia Cancer Agency. Cabazitaxel vs Abiraterone or Enzalutamide in Patients With Poor Prognosis Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02254785?term=Enzalutamide+OR+Enzalutamid+OR+MDV3100+OR+MDV-3100+OR+%22MDV+3100%22+OR+Xtandi&rank=50
(191)		ICTRP: NCT02254785	British Columbia Cancer Agency. A Phase II, Randomized, Multi-center Study of Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Poor Prognosis-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. 2014. Verfügbar unter:

#	Studiennummer	Registernummer	Quelle Studienregister
			http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254785

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 4-242 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 4-242 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PREVAIL

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der randomisierten-kontrollierten, multizentrischen Phase-III Studie war die Darlegung der Verlängerung des Überlebens von Enzalutamid im Vergleich zu Vergleichsgruppe bei Chemotherapie-naiven Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Ebenso wurden Daten zur Sicherheit erhoben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, multinationale, multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, in Parallelgruppen durchgeführte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der oralen Gabe von 160 mg Enzalutamid pro Tag, mit der oralen Gabe von Placebo. Das Zuteilungsverhältnis auf die Enzalutamid- und Placebo-Gruppe betrug 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/ Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt wurden während der verblindeten Studienzeit vier Protokolländerungen („*protocol amendments*“) durchgeführt. Eine nachträgliche Änderung des Protokolls fügte eine open-label *Extension*-Phase an, die es den Patienten der Placebo-Gruppe ermöglichte in den Enzalutamid-Arm zu wechseln. **<u>Amendment 1 (27 August 2010, vor der ersten Randomisierung):</u>** • Ersetzte die ursprünglichen primären Effektivitätskriterien (Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie) mit den neuen primären Effektivitätskriterien (Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben [PFS]) • Fügte hinzu, dass die Hauptanalyse des Gesamtüberlebens bei 888 berichteten Todesfällen durchgeführt werden sollte. • Legte fest, dass die Studie nicht beendet wird nach der Hauptanalyse des PFS; die Studie musste bis zur Hauptanalyse des erreichten Gesamtüberlebens fortgeführt werden. **<u>Amendment 2 (29 März 2011, 153 Patienten wurden bereits randomisiert):</u>** • Steigende Anzahl an Studienzentren von ungefähr 180 auf ungefähr 225.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Hinzufügen des Alters 18 oder Älter zum Einschlusskriterium 1. • Stellte klar, dass die Einverständniserklärung unterzeichnet sein muss und das das Becken CT oder MRI, Knochenmessung, Röntgen der Brust oder CT innerhalb 6 Wochen der Randomisierung erfolgen muss, andererseits muss die Screening-Visite wiederholt werden. • Stellte klar, dass eine Brust CT zum Zeitpunkt der radiographischen Beurteilung durchgeführt werden sollte, wenn das Screening eine metastasierende Brusterkrankung anzeigt. • Fügte hinzu, dass die Bestimmung der radiographischen Progression von einer unabhängigen Radiologie bestätigt werden muss bevor die Röntgenaufnahme gestoppt wird. • Stellte klar, dass der BPI nur zu Prostatakrebs bezogenem Schmerz bewertet werden sollte. • Stellte klar, dass tödliche Ereignisse als schwerwiegende Ereignisse bis zur *Follow-up* Visite, bis Tag 28 nach Einnahme der Studienmedikation, oder bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie berichtet werden sollte. **Amendment 3 (23 Juli 2012, 1696 Patienten wurden bereits randomisiert):** • Präzisiert, dass die Primäranalyse des radiographischen progressionsfreien Überlebens auf 410 aufgetretenen Ereignissen basiert und sie zum Zeitpunkt der Interimsanalyse des Gesamtüberlebens durchgeführt werden soll. • Stellte klar, dass die pre-spezifizierte Interimsanalyse für das Gesamtüberleben eine Anzahl von 444 von 888 Todesfällen voraussetzt und nicht das Ende der *Enrollment* Periode. • Ersetzte Anhang G (Anleitung zur Reduzierung des Risikos pharmakokinetischer Arzneimittel-Arzneimittel Wechselwirkungen mit MDV3100) mit zusätzlichen Informationen über potentielle Arzneimittelwechselwirkungen. **Amendment 4 (14 März 2013, 1717 wurden bereits randomisiert):** • Fügte die sekundären Zielkriterien (Zeit bis zur PSA-Progression, PSA Response ≥ 50 %, Therapieansprechen des Weichteilgewebes und Sicherheit von Enzalutamid verglichen mit Placebo) hinzu. Zeit bis zur PSA Progression und Sicherheit waren ehemals andere sekundäre Zielkriterien. • Stellte klar, dass die radiographische Progression vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur radiographischen Progression oder Tod innerhalb 168 Tage nach Behandlungsabbruch analysiert wird. • Stellte klar, dass mindestens 410 rPFS Ereignisse für die primäre PFS Analyse benötigt werden. Nach 410 rPFS Ereignissen sollte die radiographische Progression vom lokalen Radiologen bestätigt werden bevor die Röntgenaufnahmen gestoppt wurden. • Änderte die vorausgesetzte *Hazard Ratio* für die Überlegenheit von Enzalutamid gegenüber Placebo beim Gesamtüberleben von 0,83 auf 0,815. Die minimale Anzahl von Todesfällen für die Primäranalyse wurde von 888 auf 765 korrigiert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung statistischer Endpunkte und Methoden mit den neuen Kriterien und dem statistischen Analyseplan.
4	Probanden / Patienten	

4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>**
		Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden für die Teilnahme an der Studie berücksichtigt:
		• 18 Jahre oder Älter und die willig und fähig sind, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben;
		• Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder Kleinzellenhistologie;
		• Laufende Androgenentzugstherapie mit einem Gonadotropin-freisetzenden Hormonanologon oder einer Orchiektomie, d. h. eine chirurgische oder medikamentöse Kastration;
		• Bei den Patienten, bei denen keine Orchiektomie durchgeführt wurde, musste es für die gesamte Studiendauer einen Plan für die effektive Aufrechterhaltung der Behandlung mit einem Gonadotropin-freisetzenden Hormonanalogon geben;
		• Testosteron-Serumwert von < 1,73 nmol/L (50 ng/dL) bei der Screening-Visite;
		• Patienten, die eine Bisphosphonat Therapie erhalten haben, mussten für mindestens vier Wochen auf einer stabilen Dosis eingestellt sein;
		• Vorliegen einer progredienten Erkrankung bei Studieneintritt, definiert als ein oder mehr der folgenden drei Kriterien, die aufgetreten sind während sich der Patient in einer Androgenentzugstherapie befand:
		  - Ein Anstieg des PSA-Werts, definiert als eine mindestens zweimalige Zunahme des PSA-Werts im Abstand von mindestens einer Woche zwischen den einzelnen Bestimmungen. Patienten die ein Antiandrogen erhalten haben mussten eine Progression nach Abbruch zeigen (≥ 4 Wochen seit letzter Flutamid Einnahme oder ≥ 6 Wochen seit letzter Bicalutamid oder Nultamid Einnahme). Dabei musste der PSA-Wert bei der Screening-Visite ≥ 2 µg/L (2 ng/mL) sein;
		  - Progression im Weichteilgewebe gemäß der Definition des *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, Version 1.1 (RECIST, v1.1);
		  - Progression im Knochen, definiert von der *Prostate Cancer Working Group 2* (PCWG2) als Nachweis von zwei oder mehr neuen Läsionen in der Knochenszintigrafie;
		• Dokumentation der Metastasierung von Knochenläsionen mittels Knochenszintigrafie oder bei messbaren Weichteilgewebserkrankungen mittels CT/MRI. Patienten bei denen die Verbreitung der Erkrankung auf regionale Beckenlymphknoten beschränkt ist, sind nicht teilnahmeberechtigt;
		• Keine vorherige zytotoxische Chemotherapie für Prostatakrebs;
		• Asymptomatischer oder mild symptomatischer Verlauf des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Prostatakrebs; z. B. die Punktzahl des BPI-SF Frage 3 muss < 4 sein; • *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-*Performance-Status* von 0 bis 1; • Geschätzte Lebenserwartung von ≥ 6 Monaten; • Fähigkeit die Studienmedikation zu schlucken und die Studienanforderungen zu erfüllen. **<u>Ausschlusskriterien</u>** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen: • Eine schwere, gleichzeitig vorliegende Erkrankung, Infektion oder Komorbidität, die im Ermessen des Prüfarztes einen Grund für den Ausschluss des Patienten von der Studie darstellt. • Bekanntes oder vermutetes Vorhandensein von Hirnmetastasen oder einer aktiven leptomeningealen Erkrankung; • Vergangenheit weiterer Malignitäten innerhalb der letzten 5 Jahren (andere als die heilende Behandlung von nicht-melanomen Hautkrebs) • Absolute Neutrophilenzahl von < 1.500/µL, Thrombozytenzahl von < 100.000/µL und ein Hämoglobingehalt von < 5,6 mmol/L (9 g/dL) zum Zeitpunkt der Screening-Visite. Dabei durften die Patienten keine Wachstumsfaktoren innerhalb der letzten sieben Tage oder Bluttrans-fusionen innerhalb der letzten achtundzwanzig Tage vor der hämatologischen Laborwertbestimmung zum Zeitpunkt der Screening-Visite erhalten haben; • Bilirubin Total, Alanin Aminotransferase (ALT), oder Aspartat Aminotransferase (AST) > 2,5 mal höher als der Normalwert zum Zeitpunkt der Screening Visite; • Kreatinin von > 177 µmol/L (2 mg/dL) bei der Screening-Visite; • Serumalbumin < 30 g/L (3,0 g/dL) zum Zeitpunkt der Screening-Visite; • Vergangenheit von Krampfanfällen oder andere Zustände die Prädispositionen zu Krampfanfällen haben. Vergangenheit von Bewusstseinsstörungen oder vorübergehende Durchblutungsstörungen innerhalb der letzten 12 Monate der Studienaufnahme; • Vorliegen einer klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankung, wie eine der Folgenden: - Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate; - unkontrollierte Angina pectoris innerhalb der letzten 3 Monate; - Herzinsuffizienz *New York Heart Association* (NYHA)-Grad 3 oder 4 oder Patienten mit einer Herzinsuffizienz des NYHA-Grads 3 oder 4 in der Anamnese, außer wenn zum Zeitpunkt der Screening-Visite im Echokardiogramm oder in der Radionuklid-Angiografie (multi-gated acquisition scan) innerhalb der letzten drei Monate vor Studieneintritt eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von ≥ 45% nachgewiesen werden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 bei Screeening-Visite; - Bradykardie mit einer Herzfrequenz von < 50 Herzschlägen pro Minute im Elektrokardiogramm bei Screeening-Visite; - Unkontrollierbare Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck > 170 mmHg oder einem diastolischen Blutdruck > 105 mmHg zum Zeitpunkt der Screening-Visite; • Vorliegen einer gastrointestinalen Funktionsstörung, welche die Absorption beeinflussen könnte (wie z. B. eine Gastrektomie, aktives Magengeschwür innerhalb der letzten 3 Monate); • Ein größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten vier Wochen bis Studieneintritt; • Einnahme von Opiat-Analgetika für Schmerzen bei Prostatakrebs innerhalb 4 Wochen bis Studienbeginn; • Strahlentherapie für die Behandlung von primären Tumoren innerhalb 3 Wochen bis Studienbeginn; • Strahlen- oder Radionuklidtherapie für die Behandlung von Metastasen; • Behandlung mit Flutamid innerhalb 4 Wochen bis Studienbeginn; • Behandlung mit Bicalutamid oder Nilutamid innerhalb von 6 Wochen bis Studienbeginn; • Behandlungen mit 5-α Reduktase-Inhibitoren (Finasterid, Dutasterid), Östrogenen, Cyproteron innerhalb 4 Wochen vor Studienbeginn; • Behandlung mit einer pflanzlichen Therapie für Prostatakrebs oder anderen Wirkstoffen mit Anti-Tumor Aktivität innerhalb 4 Wochen bis Studienbeginn; • Progression des Prostatakarzinoms unter einer Therapie mit Ketoconazol; • Eine frühere Teilnahme an einer klinischen Studie mit einer Prüfsubstanz, die die Androgensynthese (wie z. B. Abirateronacetat, TAK-700, TAK-683, TAK-448) oder den Androgenrezeptor hemmt (wie z. B: BMS-641988); • Teilnahme an einer früheren klinischen Studie mit Enzalutamid; • Einnahme einer Prüfsubstanz innerhalb 4 Wochen bis Studienbeginn; • Gebrauch von pflanzlichen Produkten (wie z. B. Sägepalme), durch welche der PSA-Spiegel gesenkt werden könnte, oder systemischen Kortikosteroiden in einer höheren Dosis als das Äquivalent von 10 mg Prednison/Prednisolon pro Tag innerhalb der letzten vier Wochen vor Studieneinschluss (Visite am

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studientag 1); • Jeglicher Grund, nach Meinung des Investigators, der die Fähigkeit des Patienten bei der Teilnahme in der Studie beeinträchtigt, den Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzt oder die Auswertung der Sicherheitsdaten verkompliziert.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 207 Studienzentren weltweit durchgeführt (USA, Kanada, England, Frankreich, Spanien, Deutschland, Dänemark, Schweden, Finnland, Italien, Polen, Niederlande, Belgien, Österreich, Russland, Litauen, Slowakei, Israel, Australien, Singapur, Südkorea, Japan).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienpatienten wurden auf zwei Behandlungsgruppen randomisiert: 1. Orale Gabe von 160 mg Enzalutamid pro Tag, aufgeteilt auf vier Einzeldosen à 40 mg in Kapselform 2. Orale Gabe von Placebokapseln in derselben Art und Häufigkeit wie die Gabe von Enzalutamid. Die Studienmedikation sollte zur selben Zeit jeden Tag genommen werden. Die Einnahme kann zum Essen, aber auch unabhängig von einer Mahlzeit erfolgen. Patienten erhielten bis Woche 21 bei jeder Visite ein Gefäß mit Studienmedikation für 28 Tage und ab Woche 25 drei Gefäße mit Studienmedikation für 84 Tage. Die Patienten wurden belehrt die Studienmedikation bei Raumtemperatur und außer Reichweite von Kindern zu lagern und alle Gefäße der Studienmedikation (benutzt oder unbenutzt) zu jeder Visite mitzubringen.
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>Primäre Zielkriterien</u>** - Gesamtüberleben - Progressionsfreies Überleben **<u>Sekundäre Zielkriterien</u>** - Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignisses - Zeit bis zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie - Zeit bis zur PSA-Progression - PSA Ansprechen ≥ 50 % - Weichteilgewebe Ansprechen - Sicherheit **<u>Weitere Zielkriterien</u>** - Lebensqualität (FACT-P und EQ-5D) - Schmerz (BPI-SF) - Zeit bis zur ersten anschließenden antineoplastischen Therapie (zytotoxisch oder hormonell) - PSA Ansprechen ≥ 90 % - Charakterisierung der MDV3100 Exposition (z. B. Minimum oder Plasmakonzentration) - Erhebung von pharmakokinetischen Daten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Definition der Zielkriterien Gesamtüberleben: - das Gesamtüberleben wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Todeseintritt jeglicher Ursache gemessen. Progressionsfreies Überleben: - Das radiografisch progressionsfreie Überleben wurde von dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum frühesten objektiven Nachweis einer radiografischen Progression oder Todeseintritt jeglicher Ursache gemessen. Zur Beurteilung einer radiografischen Progression wurden die RECIST 1.1 und PCWG2- Kriterien hinzugezogen. Eine radiografische Progression war definiert nach RECIST 1.1 für Weichteilgewebe oder das Auftreten von zwei bis drei neuen Knochenläsionen nach Szintigramm (PCWG2). Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignisses: - Die Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettalen Ereignisses wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignisses gemessen. Ein skelettales Ereignis war definiert als Radiotherapie, eine Operation am Knochen, eine pathologische Knochenfraktur, eine Rückenmarkkompression oder eine Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen. Zeit bis zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie: - Die Zeit bis zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie gemessen. Zeit bis zur PSA-Progression: - Die Zeit bis zur PSA-Progression war definiert gemäß der Leitlinie der PCWG2 und wurde gemessen von der Randomisierung bis zum Auftreten einer PSA-Progression. Für Patienten mit einer PSA Abnahme in Woche 13, war der Zeitpunkt der PSA-Progression definiert als ein Anstieg um ≥ 25 % und einem absoluten Anstieg des PSA-Werts von ≥ 2 ng/mL über dem Nadir der gemessenen PSA-Werte. Dieser PSA-Wert musste drei oder mehr Wochen später durch einen zweiten nachfolgend gemessenen Wert bestätigt werden. Für Patienten die in Woche 13 keine Abnahme des PSA-Wertes zeigten, war der Zeitpunkt der PSA-Progression definiert als ein Anstieg um ≥ 25 % und einen absoluten Anstieg des PSA-Werts von ≥ 2 ng/mL über dem an der Baseline gemessenen PSA-Wert. Dieser PSA-Wert musste drei oder mehr Wochen später durch einen zweiten nachfolgend gemessenen Wert bestätigt werden. PSA Ansprechen ≥ 50 %/≥ 90 %:: - Patienten der ITT Population mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Studienbeginn wurden in die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse eingeschlossen. Das PSA Ansprechen war definiert als eine PSA Reduktion ≥ 50 % zwischen Studienbeginn und dem PSA-Nadir. Beziehungsweise einer PSA Reduktion um ≥ 90 %. <u>Lebensqualität (FACT-P und EQ-5D):</u> - Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der FACT-P Gesamtpunktzahl war definiert vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zu einer Verschlechterung um 10 Punkte gegenüber des Studienbeginns für jeden Patienten. Der FACT-P wurde nur während der Behandlungsphase erhoben. Zudem wurde während der Behandlungsphase als weiteres Instrument zur Erhebung der Lebensqualität der EQ-5D Fragebogen hinzugezogen. Die Daten wurden deskriptiv zusammengefasst. <u>Schmerz (BPI-SF):</u> - Der *Brief Pain Inventory* Fragebogen wurde zur Bewertung der Schmerzprogression herangezogen. Er war definiert als ein Anstieg von ≥ 30 % von Studienbeginn bis Monat 6 der Durchschnittlichen BPI Schmerzpunktzahl (Durchschnitt der Punktzahl der Fragen 3, 4, 5 und 6). Jeder dieser Fragen konnte von 0 (kein Schmerz) bis 10 (starker Schmerz) bewertet werden. Der BPI wurde nur bei Patienten erhoben, die die Behandlungsmedikation in Monat 6 fortgeführt haben. <u>Sicherheit:</u> - Die Sicherheit wurde anhand der unterschiedlichen Schweregrade der unerwünschten Ereignisse, welche zum Tod oder zum Abbruch der Studienmedikationseinnahme geführt haben, der laborchemischen Testergebnisse, der Änderungen in den Vitalzeichen und der Elektrokardiogramme beurteilt. Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jegliches Symptom, Zeichen, Erkrankung (einschließlich eines unerwünschten Ereignisses Grad ≥ 3 nach CTCAE) oder einer Verschlechterung während der Studie, unabhängig davon ob das Ereignis mit der Studienmedikation in Verbindung steht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden gesammelt und berichtet im *Adverse Event Case Report Form* vom Zeitpunkt der ersten Zeichen bis zu 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation oder bis zur Einleitung einer anderen antineoplastischen Therapie oder Chemotherapie, je nachdem welcher Zustand zuerst eintrat. Nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden vom Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation bis 28 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation oder bis zur Einleitung einer anderen antineoplastischen Therapie oder Chemotherapie, je nachdem welcher Zustand zuerst eintrat, berichtet. Tod ist ein Ergebnis eines unerwünschten Ereignisses und kein unerwünschtes Ereignis an sich. Daher werden auch die Todesfälle in die unerwünschten Ereignisse mit eingeschlossen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit bis zur ersten antineoplastischen Therapie (zytotoxisch oder hormonell): - Zeit bis zur ersten antineoplastischen Therapie nach Studienbeginn war definiert vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Beginn einer antineoplastischen Therapie. Zu den Therapien zählten zytotoxische Chemotherapien, nicht zytotoxische Chemotherapien, anti-Androgen Therapien (z. B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid und Enzalutamid), zugelassene Immuntherapien, Östrogene, Abirateronacetat und Wirkstoffe in der Entwicklung für Prostatakrebs.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nach Beendigung der Aufnahme von Studienteilnehmern wurden Daten und Ergebnisse aus einer ähnlichen Studie bei Chemotherapie-naiven Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (COU-AA-302) bekannt. Dies führte zu einer Verschiebung der Interims- als auch der Hauptanalyse basierend auf den Ergebnissen zum Gesamtüberleben in der COU-AA-302 Studie. Das Protokoll zur PREVAIL Studie hatte die Hauptanalyse zum Gesamtüberleben bei 888 Todesfällen und die Interimsanalyse bei 444 Todesfällen vorgesehen. Aufgrund der Vermutung einer zu großen Power der Hauptanalyse, wurde die anvisierte *Hazard Ratio* von 0,83 auf 0,815 und die Anzahl an Todesfällen von 888 auf 765 reduziert. Zusätzlich wurde die Anzahl an Todesfällen für die Interimsanalyse von ungefähr 444 auf 516 (67 %) korrigiert. Die FDA gab im Februar 2013 ihr schriftliches Einverständnis zu den Änderungen im Analyseplan. Nachträglich haben auch die Aufsichtsbehörden IEC und IRB die Protokolländerungen vor der Interimsanalyse zugelassen. Eine unabhängige und verblindete zentrale Auswertungsstelle wurde zur Auswertung von Röntgenbildern (CT/MRI und Knochenscans) etabliert. In der ersten Version war es notwendig eine vor der Woche 13 identifizierte Progression der Weichteilerkrankung nach 6 Wochen mit einer erneuten Messung zu bestätigen. Aufgrund der vorhandenen Daten der COU-AA-302 Studie war ersichtlich, dass eine Bestätigung der frühen Progression nicht konsistent mit den Daten der Marktzulassung von Abirateronacetat war. Daher wurde eine Bestätigung der Progression wieder zurückgenommen aus dem Protokoll. Dies stimmt ebenso überein mit den RECIST 1.1 Kriterien. Die Definition der Progression der Knochenerkrankung bleibt hiervon unberührt. Die FDA stimmte der Änderung zu. Sollte das Datum des Beginnes der Studienmedikation teilweise fehlen, wird der 1. Januar benutzt wenn sowohl Monat als auch Tag fehlen und der erste Tag des Monats wenn nur der Tag fehlt. Dies widerspricht der Zurechnungsregel für ein unvollständiges Startdatum für die Endpunkte „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder bis zum Einsatz eines Wirkstoffes für die Behandlung von Prostatakrebs“, welches den 15. des Monats hinzuzieht wenn der Tag fehlt. Daher wurde festgelegt das generell der 15. Januar bei fehlendem Tag und Monat genommen wird und der 15. wenn nur der Tag fehlt. Die pre-spezifizierten Effektivitätsanalysen und die folgenden post-hoc-Effektivitätsanalysen wurden nach Aufhebung der Datenverblindung durchgeführt: Meilenstein Überlebensanalyse nach 6, 12 und 24 Monaten nach Randomisierung; Forest-Plots der Subgruppen der rPFS Analyse für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie und PSA Progression; und das insgesamt beste Weichteilgewebe Ansprechen in der Subgruppe mit Patienten mit messbarer viszeraler Erkrankung bei Screening. Kleinere Veränderungen bei geplanten *Safety*-Analysen schlossen die Verwendung von „mindestens“ anstatt „größer als“ für die Bewertung der Veränderung der QT-Zeit zwischen Studienbeginn und Messung der Vitalparameter.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie ist gepowert um das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben zu bewerten. Das zweiseitige Signifikanzniveau für die Studie beträgt 0,05 mit einer Zuteilung von 0,049 für das Gesamtüberleben und 0,001 für das progressionsfreie Überleben. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde zur Bestimmung der Fallzahl sowie der Studiendauer herangezogen. Die Fallzahlberechnung für den Endpunkt Gesamtüberleben basiert auf Folgendem: - 1:1 Randomisierung zwischen den beiden Behandlungsarmen (MDV3100 vs. Placebo) - Eine angestrebte *Hazard Ratio* von 0,815. Die erwartete mediane Überlebenszeit im Placebo-Arm beträgt 28 Monate gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung. Die angestrebte *Hazard Ratio* von 0,815 entspricht einer Steigerung der medianen Überlebenszeit im Enzalutamid-Arm von 22,7 %. (34,4 Monate Enzalutamid vs. 28 Monate Placebo). - Ein Minimum von 765 Todesfällen bietet 80 % Teststärke (*Power*), um die angestrebte *Hazard Ratio* von 0,815 anhand eines zweiseitigen log-rank Testes und einem Signifikanzniveau von 0,049 zu erreichen. - 2 Analysen wurden geplant, eine Interimsanalyse bei ungefähr 516 aufgetretenen Todesfällen und eine Hauptanalyse bei mindestens 765 Todesfällen. Das progressionsfreie Überleben wurde unter folgender Berücksichtigung bestimmt: - Eine angestrebte *Hazard Ratio* von 0,57. Das erwartete mediane progressionsfreie Überleben im Placebo-Arm beträgt 8 Monate gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung. Das angestrebte *Hazard Ratio* von 0,57 stimmt überein mit einer 75 %-igen Erhöhung des medianen progrssionsfreien Überlebens im Enzalutamid-Arm relativ zum Placebo-Arm (14 Monate vs. 8 Monate). - Ein Minimum von 410 PFS Ereignissen (radiographische Progression oder Tod, definiert als Tod jeglichen Grundes innerhalb 168 Tage nach Studienabbruch, welches zuerst eintrifft) bietet ≥ 99 % Teststärke (*Power*), um eine angestrebte *Hazard Ratio* von 0,57 basierend auf einem zweiseitigen log-rank Testes und einem Signifikanzniveau von 0,001, nachzuweisen. Die Studie plante ungefähr 1.680 Patienten (840 Patienten je Behandlungsarm) zu randomisieren, um 765 Todesfälle jeglicher Ursache

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		beobachten zu können. Die Fallzahl beinhaltet eine Anpassung von 10 % Erhöhung für Patienten, die nicht nachverfolgt werden können (*lost to follow-up*). Die Fallzahl und Power wurde basierend auf einem log-rank Test berechnet und mittels Software East 5.4 (Cytel Inc., Cambridge, MA) durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine pre-spezifizierte Interimsanalyse für das primäre Zielkriterium Gesamtüberleben wurde bei einer ungefähren Anzahl von 516 Todesfällen geplant. Zum Zeitpunkt des *data cutoff* Datums (16.09.2013) standen 540 Todesfälle für die Analyse zur Verfügung. 241 (27,6 %) Todesfälle traten in der Enzalutamid-Gruppe und 299 (35,4 %) Todesfälle in der Placebo-Gruppe auf. Die Interimsanalyse zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo (*Hazard Ratio*: 0,71; 95 %-KI: [0,60; 0,84]; p < 0,0001). Das mediane Überleben betrug 32,4 Monate in der Enzalutamid-Gruppe und 30,2 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 computergenerierten Randomisierungsschema in einem Verhältnis von 1:1 Enzalutamid vs. Placebo.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde eine randomisierte, permutierte Block Methode verwendet, stratifiziert nach jeweiligem Prüfzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nachdem der Patient gescreent und der Investigator ihn für die Anmeldung geeignet hielt, vervollständigen die Mitarbeiter vor Ort das Randomisierungsformular und sendeten dieses per Fax an Medivation oder ihre Bevollmächtigten. Medivation oder ihre Bevollmächtigten bestätigten die Anmeldung schriftlich. Nach Zustimmung seitens der Studienbevollmächtigten durfte sich der Patient der Visite Tag 1 unterziehen. Nachdem bestätigt war, dass alle Einschlusskriterien erfüllt sind und der Patient gegen kein Ausschlusskriterium verstieß, wurde der Patient mittels *Interactive Voice/Web Recognition Service* (IVRS/IWRS) einer Behandlung zugeteilt. Das IVRS/IWRS wies dem Patienten eine Nummer für das Behandlungs-Kit entsprechend seines Randomisierungscodes an Tag 1 zu.
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?	k.A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b)	Alle Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	verblindet. Die Verteilung des Studienmedikaments erfolgte über IVRS/IWRS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Enzalutamid- und Placebokapseln 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>Gesamtüberleben:</u> Die Analyse des Zielkriteriums Gesamtüberleben war in zwei Analysen geplant. Eine Interimsanalyse sollte nach 516 berichteten Todesfällen stattfinden. Sollte die Interimsanalyse nicht zur Beendigung der Studie, aufgrund Erreichung des Endpunktes führen, war eine weitere Analyse nach 765 Todesfällen geplant. Da der Endpunkt bereits in der Interimsanalyse erreicht wurde, wird sich im Folgenden auf die Interimsanalyse bezogen. Die Enzalutamid- und Placebo Gruppe wurden mit einem zweiseitigen unstratifiziertem lok 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 %-Konfidenzintervalle bestimmt. <u>Radiographisch progressionsfreies Überleben:</u> Die Enzalutamid- und Placebo Gruppe wurden mit einem zweiseitigen unstratifiziertem lok rank Test verglichen. Kaplan-Meier Kurven wurden herangezogen, um die Verteilung des rPFS zu bestimen. Mittels des 50 %-Perzentil des Kaplan-Meier wurde die mediane progressionsfreie Überlebenszeit unter Benutzung der zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle bestimmt. Um ein Signifikanzniveau von 0,05 für alle sekundären Endpunkte zu gewährleisten wurde das Holm step-down Verfahren angewandt. <u>Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis:</u> Das *Hazard Ratio* und die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels unstratifziertem Cox- Regressions Modell berechnet. Ein unstratifizierter log- rank Test wurde zum Vergleich der Gruppen herangezogen. <u>Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie:</u> Das *Hazard Ratio* und die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels unstratifziertem Cox- Regressions Modell berechnet. Ein unstratifizierter log- rank Test wurde zum Vergleich der Gruppen herangezogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		PSA-Progression: Das *Hazard Ratio* und die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels unstratifziertem Cox- Regressions Modell berechnet. Ein unstratifizierter log- rank Test wurde zum Vergleich der Gruppen herangezogen. PSA Ansprechen ≥ 50 %/≥ 90 %: Ein unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde durchgeführt, um die beiden Gruppen zu vergleichen. Die Konfidenzintervalle des besten PSA Ansprechens wurden mit der Clopper-Pearson Methode berichtet. Weichteilgewebe Ansprechen: Ein unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel Test wurde durchgeführt, um die beiden Gruppen zu vergleichen. Die Konfidenzintervalle wurden für den Anteil mit einem Ansprechen mit der Clopper-Pearson Methode berichtet. Zusätzlich wurden die 95 %-Konfidenzintervalle des prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen unter Annahme einer annähernden Normalverteilung berichtet. FACT-P: Das *Hazard Ratio* und die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels unstratifziertem Cox- Regressions Modell berechnet. Zeit bis zur ersten antineoplastischen Therapie: Das *Hazard Ratio* und die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels unstratifziertem Cox- Regressions Modell berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden in der eingeschlossenen Studie PREVAIL a-priori definiert : Endpunkt „Gesamtüberleben“: • ECOG Performance Status (0 oder 1) zu Studienbeginn • Alter (< 75 Jahre und ≥ 75 Jahre) • Region (Nord Amerika vs. Europa vs. Rest der Welt) • Gleason-Score (≤ 7 und ≥ 8) bei Diagnose • Progressionstyp bei Studieneintritt (Nur PSA-Progression vs. Radiographische Progression mit oder ohne PSA-Progression) • Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) • PSA-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) • LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) • Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) Endpunkt „Radiographisch progressionsfreies Überleben“: • *ECOG Performance Status* (0 oder 1) zu Studienbeginn • Alter (< 75 Jahre und ≥ 75 Jahre) • Region (Nord Amerika vs. Europa vs. Rest der Welt) • Gleason-Score (≤ 7 und ≥ 8) bei Diagnose • Progressionstyp bei Studieneintritt (Nur PSA-Progression vs. Radiographische Progression mit oder ohne PSA-Progression)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Viszerale Erkrankung (Lunge und / oder Leber) zum Zeitpunkt des Screenings (ja vs. nein) • PSA-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) • LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) • Hämoglobin-Wert zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median) • Bisphosphonat oder Denosumab Medikation zu Studienbeginn (ja vs. nein) 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 (Nord Amerika vs. Europa vs. Rest der Welt) • Vorgeschichte einer Kardiovaskulären Erkrankung (ja vs. nein) Folgende Sensitivitätsanalysen sind für den Endpunkt Radiographisch progressionsfreies Überleben durchgeführt worden: 1) Sensitivitätsanalyse: - Analyse basierend auf Überprüfung des Investigators 2) Sensitivitätsanalyse: - Schloss im Gegensatz der Todesfälle innerhalb der 168 Tage nach Therapieabbruch alle Todesfälle während des *cutoff* ein. 3) Sensitivitätsanalyse: - Betrachtete neue skelettale Ereignisse, jegliche Strahlentherapie für Prostatakrebs oder eine neue antineoplastische Therapie als radiographisch progressionsfreies Überlebensereignis 4) Sensitivitätsanalyse: - Betrachtete das Datum der nächsten geplanten Visite als Datum der Progression, wenn die Progression an einer ungeplanten Visite ermittelt wurde. 5) Sensitivitätsanalyse: - benötigte eine Bestätigung einer Weichteilgewebe Progression vor Woche 13 6) Sensitivitätsanalyse: - Basierend auf der Beurteilung des Investigators wurde das *cutoff* Datum der Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen 7) Sensitivitätsanalyse: - betrachtete Patienten die aufgrund einer klinischen Progression abgebrochen haben als ein rPFS Ereignis 8) Sensitivitätsanalyse: - -betrachtete Patienten die die Behandlung aus jeglichem Grund abgebrochen haben als rPFS Ereignis Folgende adjustierte Analysen wurden durchgeführt: - Die Sicherheitsendpunkte (Unerwünschte Ereignisse,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3) wurden Zeitadjustiert nach 90/180 Tagen und die Ereignisrate gerechnet auf 100 Patientenjahre durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flussdiagramm Patientenfluss Studie PREVAIL und Abbildung 180
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 1.717 Patienten randomisiert, welche 1:1 auf die beiden Behandlungsgruppen aufgeteilt wurden. a) Randomisiert: - Enzalutamid: 872 - Placebo: 845 b) Behandlung erhalten: - Enzalutamid: 871 - Placebo: 844 c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt: - Enzalutamid: 872 - Placebo: 845
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	siehe Patientenfluss Abbildung 180.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zwischen dem 28. September 2010 und dem 07. September 2012 wurden insgesamt 1.717 Patienten in die Studie randomisiert. 872 Patienten gehörten der Enzalutamid-Gruppe an und 845 Patienten der Placebogruppe. Das *data cutoff* Datum war der 16. September 2013. Die Patienten wurden alle 12 Wochen nach dem *cutoff date* oder Studienabbruch nachbeobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nach der geplanten Interimsanalyse beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 180: Flussdiagramm des Patientenflusses der ITT-Population zum Zeitpunkt des *data cut off* Datums (16. September 2013)

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 4-243 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie PREVAIL

Studie: PREVAIL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht MDV3100-3 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	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 1:1, 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 Service (IVRS/IWRS) einer Behandlung zugeteilt. Das IVRS/IWRS weist dem Patienten eine Nummer für das Behandlungs-Kit entsprechend seines Randomisierungscodes, sowie einer Patienten-ID zu.

<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 Hauptbehandlungsphase, 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 Hauptbehandlungsphase, 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 Generierung der Randomisierung war adäquat, und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen. Sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet. Die Weichkapseln der Prüf- bzw. Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen und Geschmack. Des Weiteren wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht.
Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse auf Studienergebnisse relevant verzerrt sind. (A)

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren 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:

Die Generierung der Randomisierung war adäquat, und es wurden hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Zuteilung getroffen. Sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet. Die Weichkapseln der Prüf- bzw. Vergleichsmedikation waren identisch in Aussehen und Geschmack. Des Weiteren wurden sie in gleicher Weise und Häufigkeit verabreicht. Es kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. (A)

Endpunkt: Radiographisch progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die bei der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch einen unabhängig und zentral durchgeführten radiologischen Review für CT, MRT und Knochen-Szintigrafie. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Gegensatz zur ITT-Population wurden 84 Patienten von der Analyse ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt des rPFS-Stichtages am 06. Mai 2012 noch nicht randomisiert waren. (A)

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:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet, und die Bewertung des Endpunktes erfolgte zentral und unabhängig. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, da nur randomisierte Patienten in die Auswertung des Endpunktes eingingen. Da es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und keine sonstigen endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte identifiziert werden konnten wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation

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 während der gesamten Studie verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Patienten, die am Stichtag der Datenanalyse kein skelettales Ereignis aufwiesen gingen als zensiert in die Auswertung ein. (A)

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:

Die Vergleichbarkeit der Populationen beider Studienarme war zum Zeitpunkt der finalen Analyse aufgrund der *Drop-out*-Rate nicht mehr gegeben, was als verzerrender Einfluss auf die Ergebnisse eingestuft wurde. Aufgrund dessen erfolgten für den Endpunkt Auswertungen und die Ergebnisdarstellung über drei und sechs Monate. Die Therapiearme wiesen über diese Zeiträume eine vergleichbare Gruppengröße auf. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet, und die Bewertung des Endpunktes erfolgte zentral und unabhängig. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, da nur randomisierte Patienten in die Auswertung des Endpunktes eingingen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da aufgrund der Nicht-Vergleichbarkeit der Therapiearme zum Zeitpunkt der finalen Analyse zusätzliche Auswertungen für vergleichbare Gruppengrößen über die Monate drei und sechs erfolgten, wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: 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 die gesamte Studiendauer verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation für den Endpukt „Schmerz“umfasste in Woche 25 weniger als 70 % der ITT-Population (1.717 Patienten). Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Für Woche 13 war jedoch eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme gewährleistet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. (A)

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:

Sowohl Patient als auch das behandelnde Personal oder der Prüfarzt waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip konnte lediglich für die Auswertung in Woche 13 adäquat umgesetzt werden. Für die Datenauswertung in Woche 25 umfasste die Studienpopulation weniger als 70 % der ITT-Population. Das Verzerrungspotential wird daher für Woche 13 als niedrig und für Woche 25 als hoch eingestuft. (A)

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren 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:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet, und die Bewertung des Endpunktes erfolgte unabhängig. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, alle randomisierten Patienten gingen in die Auswertung des Endpunktes ein. Da es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und keine sonstigen endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte identifiziert werden konnten wird das Verzerrungspotential mit niedrig bewertet. (A)

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal, Mitarbeiter des Sponsors und die Personen, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren 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:

Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Sowohl Behandler als auch Patient waren verblindet, und die Bewertung des Endpunktes erfolgte unabhängig. Die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips wurde eingehalten, da alle randomisierten Patienten in die Auswertung des Endpunktes eingingen. Da es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt und keine sonstigen endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte identifiziert werden konnten wird das Verzerrungspotential 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 die gesamte Studiendauer verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation umfasste für diesen Endpunkt in Woche 25 weniger als 70 % der Ausgangspopulation (N = 1.717). Damit konnte das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Für Woche 13 war jedoch eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme gewährleistet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.. (A)

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:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl Patienten als auch das behandelnde Studienpersonal und die Prüfärzte waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip konnte lediglich für die Auswertung in Woche 13 adäquat umgesetzt werden. Für die Datenauswertung in Woche 25 umfasste die Studienpopulation weniger als 70 % der Ausgangspopulation (N = 1.717), was sich inbesondere aus der hohen *Drop-out*-Rate im Vergleicharm ergab. Eine Vergleichbarkeit der Studienarme war somit nicht mehr gegeben. Das Verzerrungspotential wird entsprechend für die Woche 13 als niedrig und für die Woche 25 als hoch eingestuft. (A)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EQ-5D

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 die gesamte Studiendauer verblindet. (A)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertungspopulation umfasste zum Zeitpunkt der Auswertung in Woche 25 weniger als 70 % der Ausgangspopulation (N = 1.717). Damit wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Für Woche 13 war jedoch eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme gewährleistet und somit das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. (A)

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:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Das ITT-Prinzip wurde für die Woche 25 nicht adäquat umgesetzt, da die Studienpopulation zum Zeitpunkt der Datenauswertung weniger als 70 % der Ausgangspopulation (N = 1.717) umfasste. Eine Vergleichbarkeit der Studienarme war jedoch in Woche 13 gegeben. Das Verzerrungspotential wird daher für die Woche 13 als niedrig und für die Woche 25 als hoch eingestuft. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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:

   Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N = 1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N = 1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach *Standardised MedDRA Queries* (SMQ) oder *preferred terms*

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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:

   Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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:

   Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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:

   Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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:

   Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)

Endpunkt: Tod aufgrund unerwünschter Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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:

   Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. (A)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelt verblindet durchgeführt. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das Studienpersonal waren über die gesamte Studiendauer verblindet. Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation/Scheinmedikation erhalten hatten, einschloss. Die Sicherheitspopulation (N=1.715) unterschied sich von der ITT-Population (N=1.717) nur um einen Patienten pro Behandlungsarm. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gibt es nicht. Allerdings betrug die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation 17,1 Monate im Enzalutamidarm und 5,4 Monate im Vergleichsarm. Da bei längerer Behandlungszeit mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, könnte sich die Auswertung der Sicherheitsendpunkte nachteilig für die Enzalutamid-Behandlung auswirken. Um diese 12 Monate zusätzlicher Beobachtung auszugleichen, wurden ergänzende Auswertungen für die ersten 90 Tage und 180 Tage der Behandlung sowie die Ereignisrate pro 100 Patientenjahre durchgeführt. Das Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. (A)