

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

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

Ergebnisse

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

Studiencharakteristika

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

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

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

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

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

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus der Interimsanalyse herangezogen.

Verzerrungspotenzial

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

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

Ergebnisse

Mortalität

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

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

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

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

Morbidität

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Subgruppenmerkmal viszerale Metastasierung

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

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

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

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

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

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

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

Zusammenfassung

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

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