

## 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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.11.2018 übermittelt.

#### Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enzalutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT <sup>b</sup>
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

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

#### Studiendesign

Die Studie PROSPER ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit ADT und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC. Insgesamt wurden 1401 Patienten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 in beide Studienarme randomisiert.

Die Behandlung der Patienten erfolgte nach den Vorgaben der Fachinformation für Enzalutamid in der hier vorliegenden Indikation. Die Patienten mussten in der Studie zusätzlich zu ihrer Studienmedikation die ADT beibehalten. Diese war entweder eine medikamentöse Kastration mittels Gonadotropin freisetzendem Hormon (GnRH)-Agonist oder -Antagonist oder eine vorangegangene bilaterale Orchiectomie. Die Patienten wurden behandelt bis zur Krankheitsprogression, Beginn einer Chemotherapie, der Anwendung von Androgenrezeptorinhibitoren oder anderen Prüfsubstanzen oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder des Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfrem Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Mortalität, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der beiden Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) für die weiteren Endpunkte als hoch angesehen.

### ***Ergebnisse***

#### *Mortalität*

#### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Morbidität*

#### Stärkster Schmerz

Der Endpunkt stärkster Schmerz wurde anhand des Item 3 des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) ausgewertet. Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt stärkster Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### Beeinträchtigung durch Schmerz

Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde mittels der Items 9a–g des BPI-SF erhoben. Es zeigt sich für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs

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

Erkrankungen der Niere und Harnwege (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Harnwegsinfektionen (bevorzugter Begriff [PT], UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Harnwegsinfektionen (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Für den Endpunkt Harnwegsinfektionen liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gleason Score vor. Daraus ergibt sich für Patienten mit einem Gleason Score  $\leq 7$  ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT, für Patienten mit einem Gleason Score  $\geq 8$  liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patienten nicht belegt.

Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Appetitabnahme (PT, UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs), Sturz (PT, UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Appetitabnahme (PT, UEs), Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) und Sturz (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Fatigue (PT, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Appetitabnahme (PT, UEs) und Gefäßerkrankungen (SOC, UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT.

Für den Endpunkt Sturz liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patienten  $\geq 75$  Jahre ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT, für Patienten  $< 75$  Jahre liegt dagegen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT vor, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patienten nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigen sich sowohl positive wie auch negative Effekte für Enzalutamid (zum Teil nur in Subgruppen) in der Kategorie Nebenwirkungen. Es ist dabei fraglich, ob die positiven Effekte für die Endpunkte Erkrankungen der Niere und Harnwege bzw. Harnwegsinfektionen bei einem Vergleich von Enzalutamid mit Placebo tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind oder nicht eher den Progress der Grunderkrankung darstellen. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Ungeachtet dessen relativieren sich die positiven und negativen Effekte für Enzalutamid in der Gesamtschau.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden, konventionellen ADT, ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Tabelle 3: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten  
ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon

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