

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung eines im November 2014 neu zugelassenen Anwendungsgebiets für den Wirkstoff Enzalutamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.12.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Der G-BA hat die folgenden Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation
oder gegebenenfalls
- die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid)
oder
- Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation

Der pU folgt der Festlegung des G-BA und wählt aus diesen Optionen das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der vom pU ausgewählten Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Evidenz.

Ergebnisse

Für die Nutzenbewertung lag eine relevante Studie vor: die Zulassungsstudie PREVAIL.

Studiencharakteristika

Die Studie PREVAIL ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, zweiarmige Parallelgruppenstudie. In die Studie wurden Chemotherapie-naive, erwachsene Patienten mit mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem

Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgendeprivationstherapie (ADT) eingeschlossen.

Es wurden 1717 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 872 Patienten in den Enzalutamidarm und 845 Patienten in den Placeboarm.

Die Patienten im Enzalutamidarm erhielten einmal täglich 160 mg Enzalutamid. Die Patienten im Placeboarm erhielten einmal täglich Placebo. In den beiden Behandlungsarmen musste die konventionelle ADT fortgeführt werden. Die Behandlung im Kontrollarm der Studie wurde als hinreichende Operationalisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) gewertet.

Die randomisierte Studienbehandlung wurde fortgeführt, bis mindestens eines der folgenden Abbruchkriterien eintrat:

- Widerruf der Einwilligungserklärung des Patienten,
- Sicherheitsbedenken (zum Beispiel nicht akzeptable Toxizität),
- Auftreten einer bestätigten radiografischen Progression oder einer skelettbezogenen Komplikation **und** der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer Studienbehandlung zur Behandlung des Prostatakrebses in einer anderen Studie.

Falls ein Patient beim Auftreten einer bestätigten radiografischen Progression oder einer skelettbezogenen Komplikation keine zytotoxische Chemotherapie oder andere Studienbehandlung zur Behandlung des Prostatakrebses bekam, wurde die randomisierte Studienbehandlung nicht abgebrochen. Der Patient konnte aber in diesem Fall Hormontherapien einschließlich anderer Antiandrogene und Abirateron oder eine biologische Anti-Tumor Behandlung als Begleitbehandlung zur randomisierten Studienbehandlung erhalten.

Nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung durchliefen die Patienten zunächst eine Nachbeobachtung zur Erhebung des schweren Schmerzes gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie und von unerwünschten Ereignissen (UE) von bis zu 28 Tagen und danach bis zum Studienende alle 12 Wochen eine Langzeitnachbeobachtung. Ko-primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und das radiografisch progressionsfreie Überleben (rPFS). Die mediane Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 16,6 Monate im Enzalutamidarm und 4,6 Monate im Placeboarm. Daraus ergaben sich für die Endpunkte schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen. Diese Unterschiede wurden bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte und bei der Auswahl der Analysearten berücksichtigt.

Für das Gesamtüberleben waren in der Studie eine Interimsanalyse und eine finale Analyse geplant. Die Interimsanalyse wurde nach 540 Todesfällen durchgeführt und aufgrund der guten Wirksamkeit als finale Analyse gewertet. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus dieser Analyse herangezogen.

Verzerrungspotenzial

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

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation als niedrig bewertet. Für die Endpunkte schwerer Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grade ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und Hitzewallungen wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Die Behandlung mit Enzalutamid + ADT ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + ADT.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest: $p = 0,17$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse bei Patienten im Alter von < 75 bzw. ≥ 75 Jahren sinnvoll. In beiden Altersgruppen ergab die Behandlung mit Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für beide Altersgruppen ergibt sich daher für den Endpunkt Gesamtüberleben jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Das Ausmaß war allerdings in den beiden Altersgruppen unterschiedlich.

Morbidität

Die Zeit bis zur ersten skelettbezogenen Komplikation war unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt skelettbezogene Komplikationen.

Für den Endpunkt Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

In Ermangelung anderer verwertbarer Daten zur Erfassung des Schmerzes wurde die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie in der vorliegenden Nutzenbewertung als Operationalisierung für das Auftreten eines schweren Schmerzes herangezogen. Die Zeit bis zum schweren Schmerz gemessen anhand des Beginns einer Opiattherapie war unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für diesen Endpunkt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (European Quality of Life-5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS]) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daher gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT dauerte es statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT, bis sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit dem FACT-P) verschlechterte. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P).

Nebenwirkungen

Sowohl für schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) als auch für SUE war die Zeit bis zum ersten Ereignis unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grade ≥ 3) und SUE.

Unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT dauerte es statistisch signifikant länger als unter Placebo + ADT bis zum Abbruch der Behandlung wegen UE. Obwohl auch die Ergebnisse dieses Endpunkts potenziell hoch verzerrt sind, ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt weisen wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen zwar ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Da jedoch mehr Ereignisse im kürzer beobachteten Placeboarm auftraten, ist nicht davon auszugehen, dass die beobachtete Effektrichtung allein aufgrund einer Verzerrung auftritt. Daher kann die Ergebnissicherheit qualitativ als hoch angesehen werden, sodass sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ergibt.

Unter einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT hatten die Patienten die erste Hitzewallung statistisch signifikant früher als unter Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Enzalutamid im Vergleich zum abwartenden Vorgehen jeweils unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation für den Endpunkt Hitzewallungen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Gesamtschau verbleiben positive Effekte und ein negativer Effekt. Positive Effekte zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen und nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Der negative Effekt liegt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen vor. Da sich durch das Subgruppenmerkmal Alter ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab, erfolgt die Gesamtschau des Zusatznutzens getrennt für die Patienten im Alter von < 75 Jahren und im Alter von \geq 75 Jahren.

Zusatznutzen für die Patienten im Alter von < 75 Jahren

Bei Patienten im Alter von < 75 Jahren gibt es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zusätzlich ergeben sich unabhängig vom Alter für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, für die schwerwiegenden / schweren Symptome / Folgekomplikationen ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Nebenwirkungen maximal Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen größeren Schaden durch den Endpunkt Hitzewallungen wird durch den Hinweis auf bzw. die Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes durch die anderen Schadensendpunkte mehr als aufgewogen, sodass er in der Gesamtaussage das Ausmaß des Zusatznutzens nicht verringert.

Aufgrund der Datenlage war zwischen einem Hinweis auf einen beträchtlichen und einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abzuwägen. Aufgrund der höheren Ergebnissicherheit eines Hinweises, ergibt sich für die Patienten im Alter von < 75 Jahren insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusatznutzen für die Patienten im Alter von \geq 75 Jahren

Bei Patienten im Alter von \geq 75 Jahren gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist zunächst maßgebend für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Zusätzlich ergeben sich für die schwerwiegenden / schweren Symptome / Folgekomplikationen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen, wobei das Ausmaß maximal erheblich ist. Der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen größeren Schaden durch den Endpunkt Hitzewallungen wird durch den Hinweis auf bzw. die

Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes durch die anderen Schadensendpunkte mehr als aufgewogen, sodass er in der Gesamtaussage das Ausmaß des Zusatznutzens nicht verringert.

Somit ergibt sich für die Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Zusammenfassung

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Enzalutamid.

Tabelle 2: Enzalutamid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls ▪ die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder ▪ Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation 	Alter < 75 Jahre	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 75 Jahre	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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