

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enzalutamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.05.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 19.11.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 16.05.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2020 aus. Der Grund hierfür war, dass die Studie PROSPER zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch nicht abgeschlossen war und weitere Ergebnisse für die Endpunktkategorie Mortalität (Gesamtüberleben) aus einer Interimsanalyse sowie Ergebnisse aus der finalen Analyse ausstanden.

#### 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: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Enzalutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT <sup>b</sup>
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden. 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. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

## **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 und multizentrische Studie, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT gegenüber einer Behandlung mit ADT (zuzüglich Placebo) verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit einem asymptomatischen Hochrisiko-nmCRPC eingeschlossen. Insgesamt wurden 1401 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder einer Behandlung mit Enzalutamid + ADT oder mit Placebo + ADT randomisiert zugeteilt. Die Behandlung mit Enzalutamid entsprach den Vorgaben der Fachinformation. Die Patienten mussten 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 Orchiektomie.

Die Patienten wurden behandelt bis zur radiografischen Krankheitsprogression (definiert als Metastasierung von Knochen und/oder Weichteilgewebe), Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Anwendung von Androgenrezeptor-Inhibitoren oder anderen Prüfsubstanzen bzw. Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüferin / des Prüfers oder des Patienten.

Primärer Endpunkt der Studie PROSPER war das metastasenfreie Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Schmerz, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Im Nachgang des 1. Datenschnitts wurde die Studie PROSPER am 08.09.2017 entblindet und eine unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase eingeführt, in der die Patienten des Vergleichsarms (nach erneutem Screening) nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT erhalten konnten. Der Behandlungswechsel kam nur für Patienten infrage, die protokollkonform an der doppelblinden Studienphase teilgenommen und nach der Entblindung keine andere Behandlung für das Prostatakarzinom erhalten hatten. Insgesamt wechselten 87 (18,6 %) Patienten zu einer Behandlung mit Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT. Es bleibt allerdings unklar, inwieweit die Patienten des Vergleichsarms der Studie PROSPER, die auf eine Behandlung mit Enzalutamid gewechselt sind, die Zulassungsvoraussetzungen für eine Folgetherapie mit Enzalutamid erfüllt haben. Die Behandlung mit Enzalutamid + ADT wurde bis zur radiografischen Krankheitsprogression fortgesetzt bzw. darüber hinaus, falls nach Einschätzung der Prüferin / des Prüfers ein klinischer Nutzen bestand.

Patienten beider Studienarme, die nicht in die unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase eingeschlossen wurden bzw. die an dieser Studienphase nicht teilnehmen wollten, brachen die Behandlung mit der Studienmedikation ab und wechselten in die Nachbeobachtung.

Zum finalen 3. Datenschnitt liegen neue Studienergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich für die Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU zum 3. Datenschnitt keine Auswertungen vor. Für diese beiden Endpunktkategorien sind die Ergebnisse des 1. Datenschnitts (28.06.2017) aus der Erstbewertung von Enzalutamid (Dossierbewertung A18-80) hinreichend aussagekräftig und werden daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für alle patientenrelevanten Endpunkte als hoch eingestuft.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

##### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

#### ***Morbidität***

##### ***Stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF]; Item 3)***

Der Endpunkt stärkster Schmerz wurde mit dem Fragebogen BPI-SF (Item 3) erhoben. Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung 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.

##### ***Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF; Item 9a–g)***

Der Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz wurde mit dem Fragebogen BPI-SF (Item 9a–g) erhoben. Für diesen Endpunkt 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.

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

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Für diesen Endpunkt 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.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) Fragebogen erhoben. Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung 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.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (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 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 Nieren und Harnwege

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT. Es ist allerdings insgesamt fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankungen abbildet.

Psychiatrische Erkrankungen, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Hypertonie

Für die Endpunkte Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und Hypertonie (standardisierte MedDRA-Abfrage [SMQ], CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Enzalutamid + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

### **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 zusammenfassenden Betrachtung zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Enzalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Des Weiteren zeigt sich ein positiver Effekt von Enzalutamid für das spezifische UE Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Hier liegt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von erheblichem Ausmaß vor. Jedoch bleibt anhand der vorliegenden Informationen fraglich, ob dieser positive Effekt von Enzalutamid tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist, oder nicht eher den Progress der Grunderkrankung abbildet.

Demgegenüber zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für 3 schwerwiegende / schwere spezifische UEs (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Hypertonie) Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von teils geringem und beträchtlichem Ausmaß. Für das nicht schwere / nicht schwerwiegende spezifische UE Psychiatrische Erkrankungen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden beträchtlichen Ausmaßes.

Insgesamt stellen die negativen Effekte zu UEs die positiven Effekte, insbesondere für das Gesamtüberleben, nicht infrage.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT (Placebo + ADT).

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

Tabelle 3: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT <sup>b</sup>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden</p> <p>c. In die Studie PROSPER wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon</p>		

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