



IQWiG-Berichte – Nr. 1235

**Enzalutamid
(Prostatakarzinom) –**

Addendum zum Auftrag A21-77

Addendum

Auftrag: A21-132
Version: 1.0
Stand: 29.10.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-77

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.10.2021

Interne Auftragsnummer

A21-132

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Katrin Nink
- Christoph Schürmann
- Katharina Wölke

Schlagwörter

Enzalutamid, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, NCT02677896, NCT00268476

Keywords

Enzalutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02677896, NCT00268476

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
2 Bewertung	2
2.1 Unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase (nach dem 1. Datenschnitt) der Studie ARCHES	2
2.2 Auswertung des finalen Datenschnitts der Studie ARCHES für den adjustierten indirekten Vergleich	3
2.2.1 Verzerrungspotenzial.....	3
2.2.2 Ergebnisse.....	3
2.2.3 Symptomatische skelettale Ereignisse.....	7
2.2.4 Subgruppen.....	7
2.3 Zusammenfassung	8
3 Literatur	9
Anhang A ARCHES – Angaben zum Studienverlauf	10
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven	11
Anhang C Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – ergänzende Darstellung	14
Anhang D Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – ergänzende Darstellung	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	5
Tabelle 2: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	10
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	14
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 28.05.2021).....	11
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)	11
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 28.05.2021).....	12
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018).....	12
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 28.05.2021)	13
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)	13
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 28.05.2021)	16
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.10.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-77 (Enzalutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) wurde in der Dossierbewertung ein adjustierter indirekter Vergleich von Enzalutamid + ADT mit Docetaxel + Prednisolon + ADT auf Basis der randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) ARCHES und STAMPEDE herangezogen. Für die Studie ARCHES wurden dabei die Daten vom 1. Datenschnitt (14.10.2018) herangezogen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für die Studie ARCHES neue Auswertungen des finalen Datenschnitts vom 28.05.2021 vorgelegt [2]. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der folgenden Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3] beauftragt:

- finaler Datenschnitt der Studie ARCHES vom 28.05.2021, für den indirekten Vergleich die Daten für das Gesamtüberleben inklusive der Subgruppenanalyse mit dem Merkmal Tumorlast, die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs) sowie die schweren unerwünschten Ereignisse (UEs)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase (nach dem 1. Datenschnitt) der Studie ARCHES

Der 1. Datenschnitt der Studie ARCHES erfolgte nach dem Erreichen von 292 Ereignissen im primären Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben (14.10.2018). Im Nachgang des 1. Datenschnitts wurde die Studie ARCHES entblindet.

Mit dem 3. Amendment zum Studienprotokoll (10.12.2018) wurde eine unverblindete Enzalutamid-Extensionsphase (Open-Label-Periode) eingeführt, in der die Patienten des Vergleichsarms nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT erhalten konnten. Der Behandlungswechsel kam nur für Patienten infrage, die protokollkonform an der doppelblinden Studienphase (ohne Krankheitsprogression bzw. mit einer Krankheitsprogression aber fortgeführter Studienmedikation) teilgenommen und nach der Entblindung keine andere Behandlung für das Prostatakarzinom erhalten hatten. Diesen Kriterien entsprachen 245 Patienten des Vergleichsarms. Von diesen wechselten 153 (28,8 % aller Patienten des Vergleichsarms) zu einer Studienbehandlung mit Enzalutamid unter Beibehaltung der bestehenden ADT.

Die Behandlung mit Enzalutamid + ADT wurde bis zur radiografischen Krankheitsprogression fortgesetzt bzw. darüber hinaus, falls nach Meinung der Prüffärztin / des Prüfarztes ein klinischer Nutzen bestand. Erhoben wurden u. a. UEs, Begleitmedikationen, Daten zur Krankheitsprogression und Lebensqualitätsendpunkte. In der Langzeitnachbeobachtung wurden der Überlebensstatus, die Initiierung neuer Behandlungen für das Prostatakarzinom und das Auftreten symptomatischer skelettaler Ereignisse erfasst.

Patienten beider Studienarme der doppelblinden Studienphase, 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.

In der Enzalutamid-Extensionsphase der Studie ARCHES fand wie oben beschrieben für einen relevanten Anteil an Patienten des Vergleichsarms ein Treatment Switching durch Wechsel auf eine nachfolgende Behandlung mit der Intervention Enzalutamid + ADT statt.

Für Patienten, bei denen zwischenzeitlich eine Krankheitsprogression stattgefunden hatte und die der Indikation metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT entsprachen, wobei eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert war, stellt der Behandlungswechsel auf Enzalutamid + ADT den Übergang zu einer zulassungskonformen nächsten Therapieoption dar [4]. Angaben dazu, wieviele Patienten des Vergleichsarms der Studie ARCHES mit Krankheitsprogression zu einer Enzalutamid-Behandlung gewechselt sind und inwieweit diese

die Zulassungsvoraussetzungen für eine Folgetherapie mit Enzalutamid erfüllt haben, liegen nicht vor.

Nach einer Einschätzung des pU in der mündlichen Anhörung handelt es sich bei den Patienten der Extensionsphase aber ausschließlich um Patienten ohne Krankheitsprogression. Genaue Angaben zum Anteil der Patienten, bei denen ohne eine Krankheitsprogression ein Wechsel zur Behandlung mit Enzalutamid + ADT stattgefunden hat, liegen nicht vor.

Die Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom, d. h. von Patienten ohne Krankheitsprogression in der doppelblinden Studienphase, entspricht jedoch der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Der Behandlungswechsel vom Vergleichs- in den Interventionsarm führt somit potenziell zu einer Verzerrung des Behandlungseffekts [5].

Die daraus resultierenden Unsicherheiten werden bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

2.2 Auswertung des finalen Datenschnitts der Studie ARCHES für den adjustierten indirekten Vergleich

2.2.1 Verzerrungspotenzial

Für den neu vorliegenden finalen Datenschnitt der Studie ARCHES vom 28.05.2021 ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse neu zu bewerten. Für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist das Verzerrungspotenzial als hoch einzustufen. Der Grund ist der mögliche Therapiewechsel zum Zeitpunkt der Entblindung. Dieser war für eine Teilpopulation der ursprünglich randomisierten Patienten des Placebo + ADT-Behandlungsarms möglich und wurde von einem hohen Anteil Patienten (28,8 %) in Anspruch genommen. Für diese 28,8 % der Patienten ist dabei, wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, davon auszugehen, dass die Gabe von Enzalutamid als Folgetherapie als Treatment-Switching im Sinne des Arbeitspapiers zu Treatment Switching in onkologischen Studien des IQWiG [6] anzusehen ist.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs war das Verzerrungspotenzial bereits zum 1. Datenschnitt hoch. Die dafür in der Dossierbewertung A21-77 [1] genannten Gründe gelten auch für den finalen Datenschnitt, sodass für diese Endpunkte weiterhin von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen ist. Ein zusätzlicher Grund für das erhöhte Verzerrungspotenzial ist der Therapiewechsel nach Entblindung für einen relevanten Anteil der Patienten aus dem Vergleichsarm. Für die Ergebnisse des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse entfällt die Bewertung des Verzerrungspotenzials, da ein indirekter Vergleich aufgrund fehlender Ähnlichkeit nicht durchgeführt wird (siehe Abschnitt 2.2.3).

2.2.2 Ergebnisse

Der pU legt Ergebnisse zum finalen Datenschnitt der Studie ARCHES vor. Angaben zum Studienverlauf befinden sich in Anhang A des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Enzalutamid mit Docetaxel + Prednisolon jeweils in Kombination mit ADT unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts der Studie ARCHES bei Patienten mit mHSPC zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang B des vorliegenden Addendums. Ergebnisse zu den Effektschätzungen des adjustierten indirekten Vergleichs finden sich auftragsgemäß ergänzend für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in Anhang C und für den Endpunkt skelettale Ereignisse in Anhang D des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES ^a	536	n. e. 148 (27,6)	531	n. e. [47,7; n. e.] 199 (37,5)	0,62 [0,50; 0,77]; < 0,001
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	362	59,1 [51,1; 69,8] 225 (62,2)	724	43,1 [41,0; 47,4] 494 (68,2)	0,81 [0,69; 0,95]; 0,008
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					
_d					
Nebenwirkungen					
SUEs					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES ^a	534	33,7 [29,9; 36,4] 189 (35,4)	530	29,5 [25,6; 34,2] 143 (27,0)	0,81 [0,64; 1,01]; 0,062
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	335	n. e. 96 (28,7)	724	n. e. [109,1; n. e.] 80 (11,0)	9,04 [5,92; 13,79]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					
0,09 [0,06; 0,14]; < 0,001					
schwere UEs ^c					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES ^a	534	29,2 [26,2; 33,7] 221 (41,4)	530	25,6 [24,4; 28,6] 184 (34,7)	0,84 [0,69; 1,03]; 0,093
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	335	n. e. 108 (32,2)	724	n. e. [102,8; n. b.] 219 (30,2)	2,39 [1,84; 3,11]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					
_d					

Tabelle 1: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
a. finaler Datenschnitt vom 28.05.2021 b. indirekter Vergleich nach Bucher [7] c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . d. Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt auf einer Seite des adjustierten indirekten Vergleichs die Studie STAMPEDE mit niedrigem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial und auf der anderen Seite die Studie ARCHES mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit nicht erfüllt.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs jeweils 1 Studie (ARCHES bzw. STAMPEDE) mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst nicht erfüllt. Wie in der Dossierbewertung besteht auch unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts der Studie ARCHES trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in den Studien ARCHES und STAMPEDE aufgrund der sehr großen Effektschätzung eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können (siehe Dossierbewertung A21-77 Abschnitt 2.4.2 [1]). Daher ist in der

vorliegenden Situation die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT möglich.

Der adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt SUEs zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT. Das Ausmaß des Effekts lässt sich wegen des hohen Verzerrungspotenzials beider Studien, die in den indirekten Vergleich eingehen, allerdings nicht quantifizieren.

Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt in den Studien ARCHES und STAMPEDE ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Dossierbewertung A21-77 Abschnitt 2.4.2 [1]). Damit ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt auch unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts der Studie ARCHES nicht ausreichend ergebnissicher.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.2.3 Symptomatische skelettale Ereignisse

Das IQWiG wurde ebenfalls mit der Bewertung des indirekten Vergleichs für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse für den finalen Datenschnitt der Studie ARCHES beauftragt. Wie schon in der Dossierbewertung A21-77 liegen aufgrund der endpunktbezogen nicht hinreichenden Ähnlichkeit beider Studien für diesen Endpunkt keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor (siehe Dossierbewertung A21-77 Abschnitt 2.4.1 [1]). Auch aus der Stellungnahme des pU lassen sich keine Angaben entnehmen, die zu einer abweichenden Einschätzung der Ähnlichkeit führen. Die Ergebnisse werden auftragsgemäß in Anhang D dargestellt.

2.2.4 Subgruppen

In der Dossierbewertung war eine Bewertung von Subgruppenergebnissen auf Basis der vorliegenden Datenlage nicht möglich (siehe Dossierbewertung A21-77 Abschnitt 2.4.4 [1]). Mit seiner Stellungnahme hat der pU Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich zum Merkmal Tumorlast (niedrig vs. hoch) für den Endpunkt Gesamtüberleben vorgelegt.

Das Merkmal Tumorlast (niedrig vs. hoch) wird in der vorliegenden Bewertung als potenzieller Effektmodifikator betrachtet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird wegen fehlender Anforderung an die Ergebnissicherheit kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Trotzdem wurden die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen auftragsgemäß betrachtet,

Für die vorliegende Subgruppenanalyse unter Berücksichtigung des finalen Datenschnitts der Studie ARCHES liegt für den indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben keine relevante Effektmodifikation mit einem statistisch signifikanten und relevanten Effekt vor.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Enzalutamid aus der Dossierbewertung A21-77 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Enzalutamid unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-77 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom in Kombination mit einer ADT	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG- / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %): konventionelle ADT^d in Kombination mit Docetaxel^e mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder^f ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie ARCHES wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. In der Studie STAMPEDE war der Einschluss von Patienten mit WHO-PS 2 erlaubt. Überwiegend wiesen die Patienten jedoch einen WHO-PS von 0 auf. Genaue Angaben zur Anzahl der Patienten mit WHO-PS 2 liegen nicht vor (siehe Dossierbewertung A21-77 Tabelle 9 [1]). Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich daher auf Patienten mit mHSPC in einem guten Allgemeinzustand (nach ECOG- / WHO-PS 0 bis 1).</p> <p>c. Patienten mit Hirnmetastasen waren in den Studien ARCHES und STAMPEDE ausgeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patienten mit Hirnmetastasen übertragen werden können.</p> <p>d. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>e. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.</p> <p>f. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednison oder Prednisolon + ADT sowie Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-77_enzalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Astellas. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr.1194: Enzalutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/696/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Astellas Pharma. Enzalutamid (Xtandi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 06.10.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/696/#dossier>.
4. Astellas. Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 19.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Enzalutamid: mündliche Anhörung gemäß §35a Abs.2 SGB V - stenografisches Wortprotokoll [online]. 2021 [Zugriff: 20.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-696/90a8ecdf0dfd7e87615ff6e9f34f5f58/2021-10-11_Wortprotokoll_Enzalutamid_D-691.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Treatment Switching in onkologischen Studien; Arbeitspapier [online]. 2018 [Zugriff: 10.12.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-04_Treatment-Switching-in-onkologischen-Studien_Arbeitspapier_V1-0.pdf.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8).

Anhang A ARCHES – Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 3: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT ^a	(Placebo + ADT) mit Treatment Switching auf Enzalutamid + ADT nach Entblindung
ARCHES	N = 536 ^b	N = 531 ^b	N = 153
Behandlungsdauer [Monate]			
Median [Min; Max]	39,2 [0; 58]	13,8 [0; 28]	24,0 [0; 28]
Mittelwert (SD)	31,5 (16,7)	13,2 (6,1)	21,0 (7,28)
Beobachtungsdauer [Monate]			
Gesamtüberleben			
Median [Q1; Q3]	42,7 [1; 61]	39,0 [0; 61]	24,2 [1; 28]
Mittelwert (SD)	37,7 (13,6)	33,0 (14,7)	22,6 (5,5)
Morbidität			
symptomatische skelettale Ereignisse			
Median [Q1; Q3]	38,4 [0; 58]	16,4 [0; 53]	22,2 [0; 28] ^c
Mittelwert (SD)	31,3 (15,5)	21,0 (14,7)	19,6 (7,0) ^c
Nebenwirkungen [Monate ^d]			
Median [Min; Max]	40,8 [0; 60]	14,4 [0; 48]	24 [0; 24]
Mittelwert (SD)	32,4 (16,6)	15,6 (7,2)	20,4 (7,2)
<p>a. Es bleibt unklar, ob in die Angaben die Daten aus der Beobachtung nach dem Treatment-Switching eingeflossen sind.</p> <p>b. Angaben in der Tabelle beruhen teilweise auf leicht anderen Patientenzahlen (± 2) in den jeweiligen Behandlungsgruppen.</p> <p>c. Angaben beruhen auf 143 Patientinnen und Patienten</p> <p>d. eigene Berechnung aus Angaben in Jahren</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>			

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

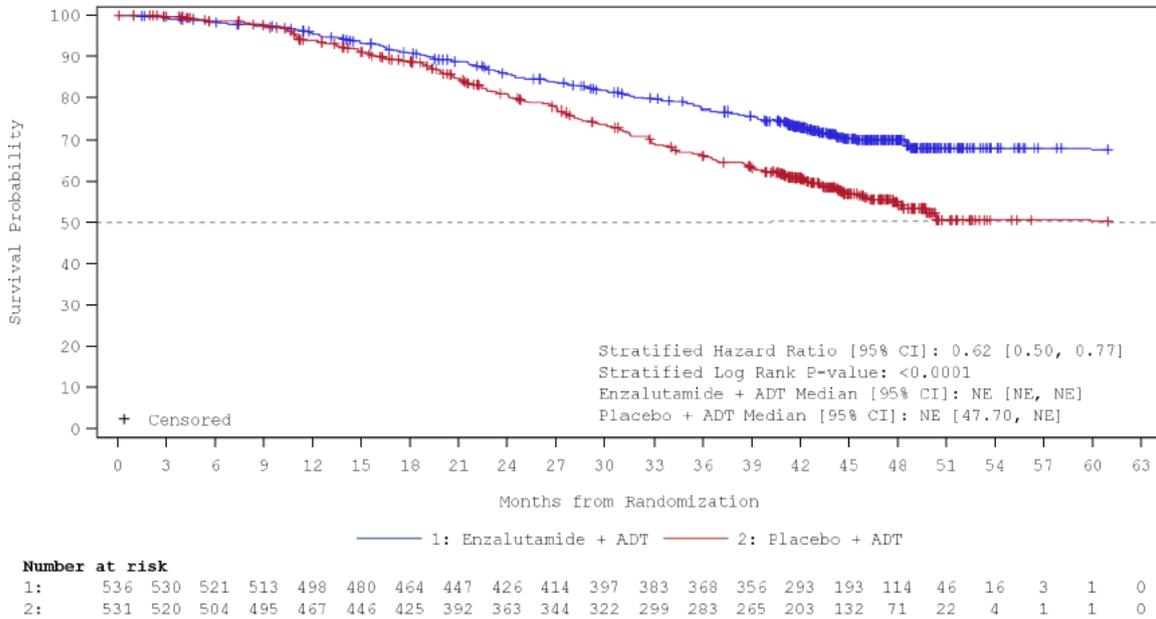


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 28.05.2021)

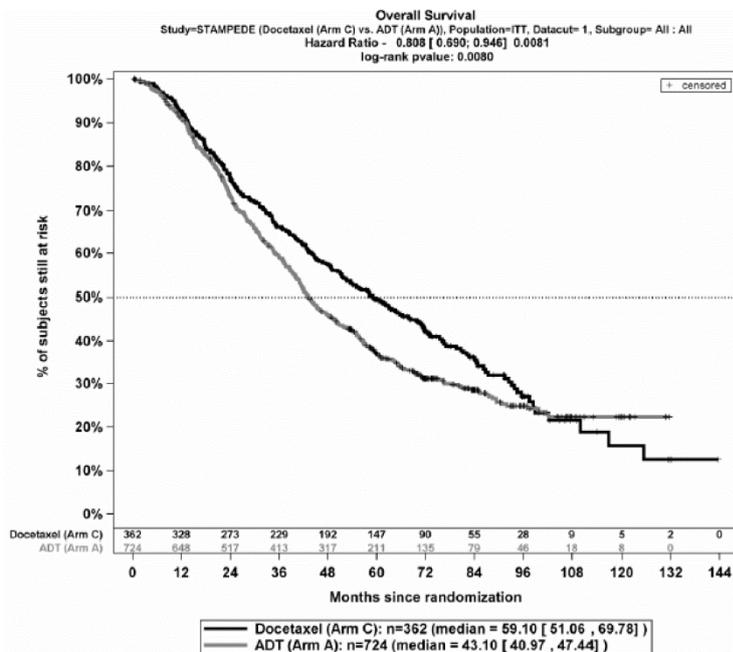


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)

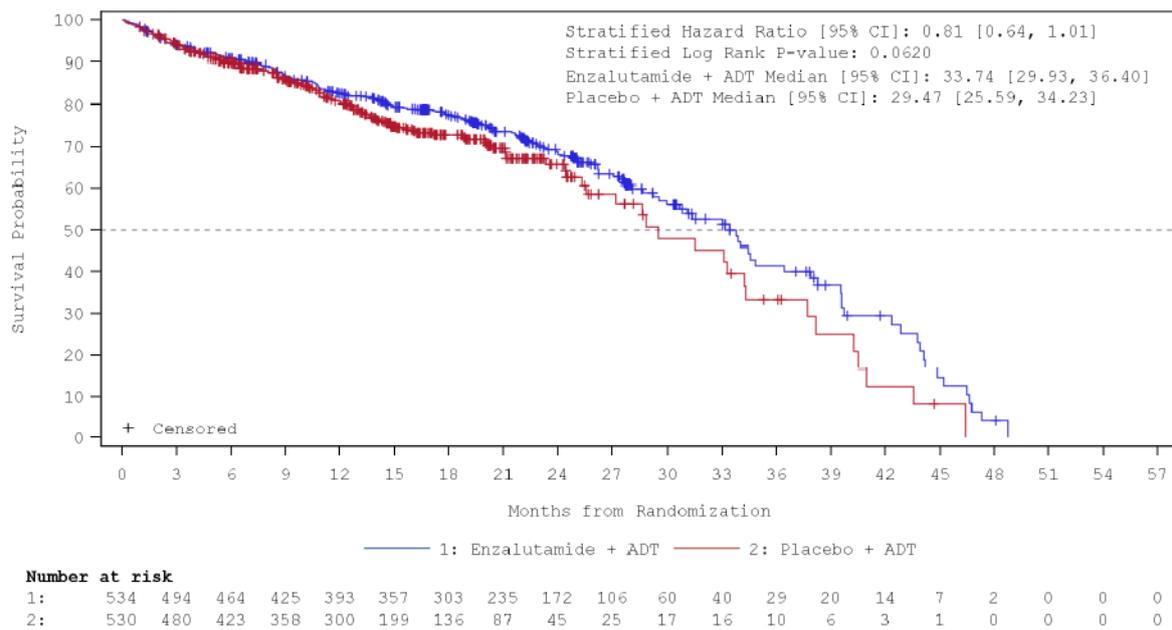


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 28.05.2021)

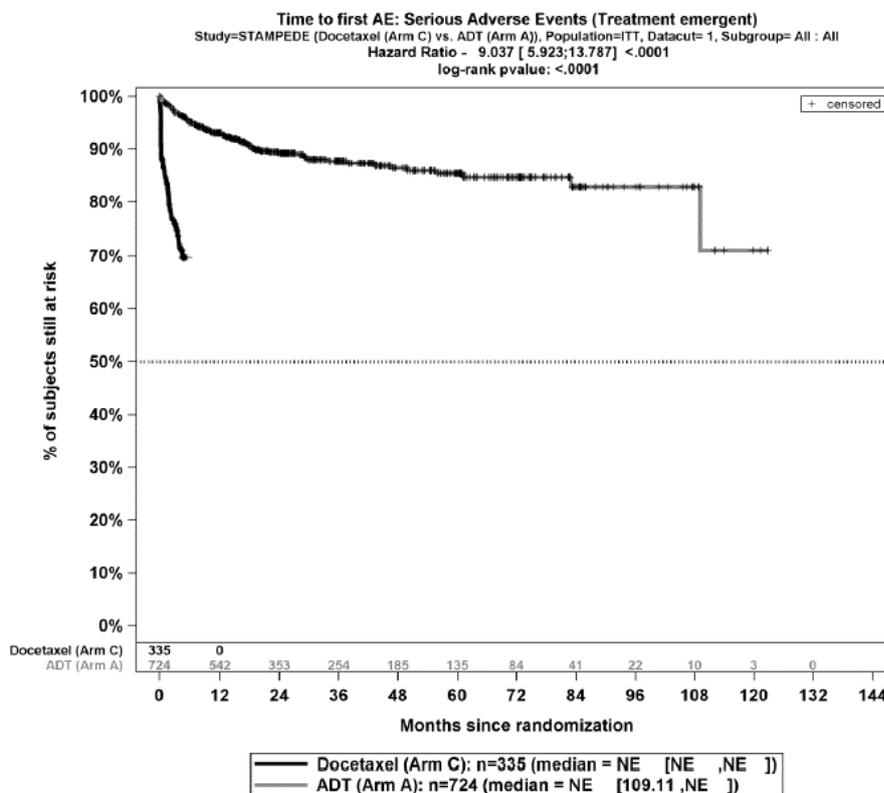


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)

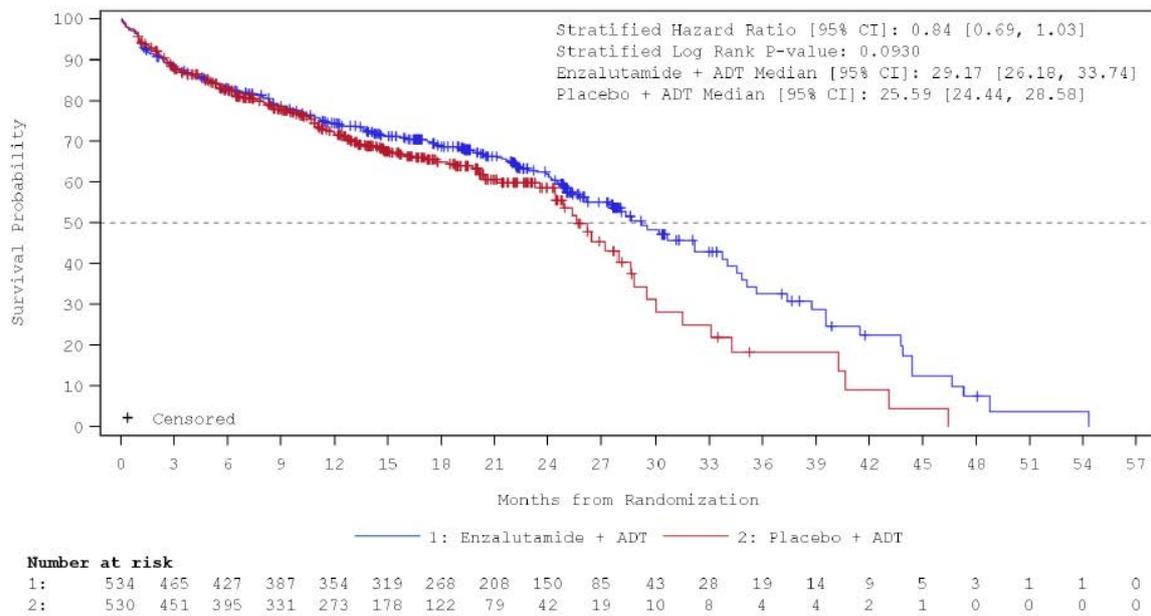


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 28.05.2021)

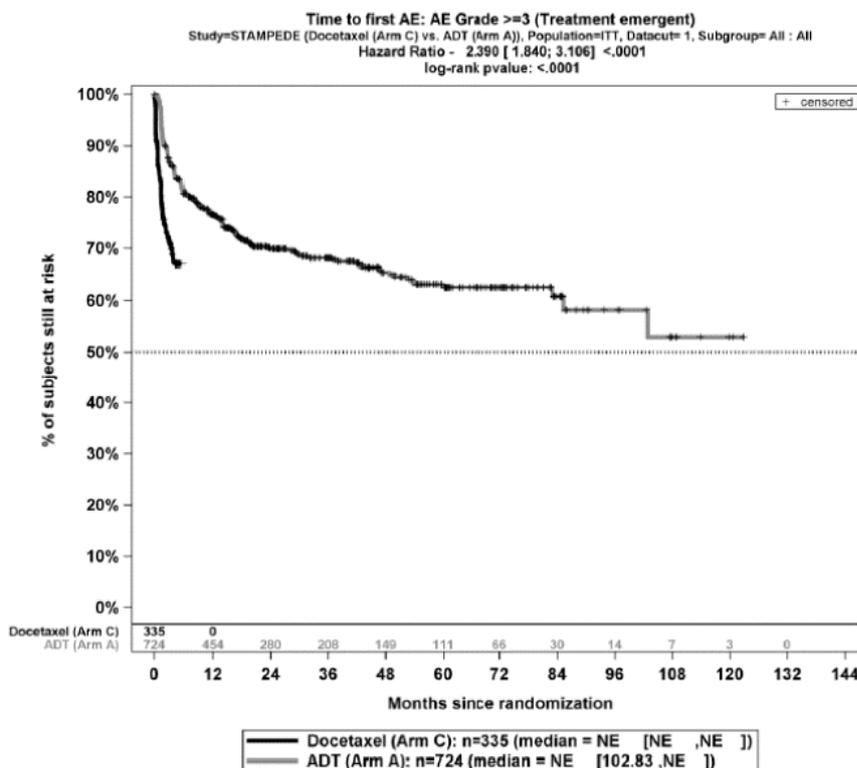


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)

Anhang C Ergebnisse zu Mortalität und Nebenwirkungen – ergänzende DarstellungTabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich:
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES ^a	536	n. e. 148 (27,6)	531	n. e. [47,7; n. e.] 199 (37,5)	0,62 [0,50; 0,77]; < 0,001
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	362	59,1 [51,1; 69,8] 225 (62,2)	724	43,1 [41,0; 47,4] 494 (68,2)	0,81 [0,69; 0,95]; 0,008
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					0,76 [0,59; 0,998]; 0,048
Nebenwirkungen					
schwere UEs ^c					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES ^a	534	29,2 [26,2; 33,7] 221 (41,4)	530	25,6 [24,4; 28,6] 184 (34,7)	0,84 [0,69; 1,03]; 0,093
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	335	n. e. 108 (32,2)	724	n. e. [102,8; n. b.] 219 (30,2)	2,39 [1,84; 3,11]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^b:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					0,35 [0,25; 0,49]; < 0,001
a. finaler Datenschnitt vom 28.05.2021					
b. indirekter Vergleich nach Bucher [7]					
c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.					
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis					

Anhang D Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – ergänzende Darstellung

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidity					
Symptomatische skelettale Ereignisse					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES ^a	536	n. e. 79 (14,7)	531	n. e. 108 (20,3)	0,46 [0,34; 0,62]; < 0,001
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	362	95,8 [76,4; n.e.] 132 (36,5)	724	49,7 [36,9; 68,4] 357 (49,3)	0,63 [0,51; 0,76]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkompaktoren^b:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					0,73 [0,51; 1,04]; 0,085 ^c
a. finaler Datenschnitt vom 28.05.2021					
b. indirekter Vergleich nach Bucher [7]					
c. auftragsgemäß ergänzende Darstellung, nicht hinreichende endpunktbezogene Ähnlichkeit beider Studien (siehe Dossierbewertung A21-77 Abschnitt 2.4.1 [1])					
ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

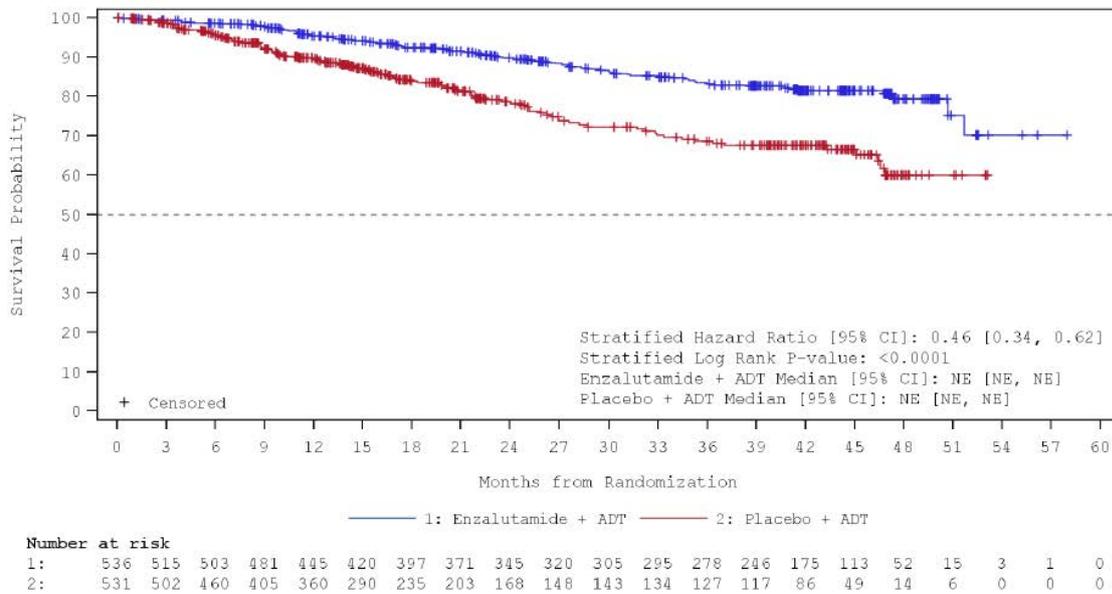


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 28.05.2021)

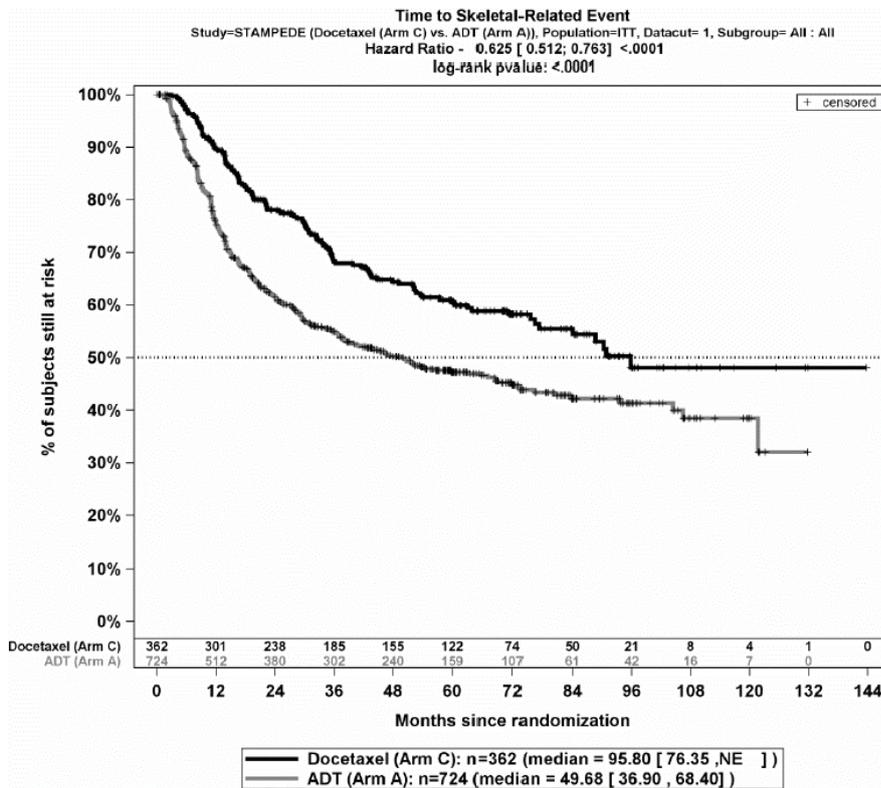


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)