

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 31.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enzalutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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 \geq 70 %): konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder^d ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. 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. c. 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. d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel mit oder ohne 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: Weltgesundheitsorganisation-Performance Status</p>	

Die auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten Patientenpopulationen in Tabelle 2 überlappen sich teilweise. Die Schnittmenge dieser sich überlappenden Patientenpopulationen umfasst Patienten mit mHSPC mit folgenden Krankheitscharakteristika:

- guter Allgemeinzustand (nach ECOG- Performance Status (PS) / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)
- Hochrisiko-Prostatakarzinom
- neu diagnostiziertem Prostatakarzinom

Nur für die Patienten dieser Schnittmenge gelten beide aufgeführten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU weicht von der durch den G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er für beide Patientenpopulationen jeweils nicht nur die ADT, sondern auch die Kombination der ADT mit nicht steroidalen Antiandrogenen (NSAA) – im Sinne einer maximalen Androgenblockade (MAB) – von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sieht. Zusätzlich erweitert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option einer alleinigen konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast. Diese Erweiterungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

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

Studienpool und Studiendesign

Der pU legt in Modul 4 A sowohl einen direkten als auch einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Enzalutamid + ADT vor. Der Studienpool des pU umfasst folgende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs):

- direkter Vergleich
 - Studie ENZAMET: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + NSAA + ADT
- indirekter Vergleich
 - Intervention:
 - Studie ARCHES: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
 - Studie ENZAMET: Enzalutamid + ADT vs. NSAA + ADT
 - Vergleichstherapie:
 - Studie CHARTED: Docetaxel + ADT \pm NSAA vs. ADT \pm NSAA
 - Studie STAMPEDE: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT

Die vom pU sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich vorgelegte Studie ENZAMET und die im indirekten Vergleich vorgelegte Studie CHARTED sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid nicht geeignet. Dies ist zum einen in der fehlenden Umsetzung

der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination der ADT mit NSAA) im direkten Vergleich bzw. für die Kante der Vergleichstherapie im indirekten Vergleich begründet. Zum anderen liegt eine unzureichende Ähnlichkeit des Brückenkomparators (ADT + NSAA in den Studien ENZAMET und CHAARTED) im Vergleich zu den Studien ARCHES und STAMPEDE (ADT allein) vor.

Aus den vom pU vorgelegten Daten werden lediglich die Studien ARCHES und STAMPEDE im indirekten Vergleich zur Bewertung von Enzalutamid + ADT herangezogen.

Studie ARCHES (Studie mit Enzalutamid + ADT)

Die Studie ARCHES ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit ADT verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit mHSPC.

Insgesamt wurden 1150 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU nur eine Teilpopulation der Patienten vor, die ausschließlich Patienten mit bestätigter Metastasierung basierend auf einem unabhängigen zentralen Review bei Studienbeginn einschließt. Diese umfasst 536 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 531 Patienten im Placebo + ADT-Arm. Alle Patienten in der relevanten Teilpopulation weisen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf.

Die Einnahme von Enzalutamid erfolgte nach den Vorgaben der Fachinformation. Die ADT-Behandlung konnte in beiden Studienarmen chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen.

Die Studie ARCHES wurde 2016 begonnen und ist noch laufend.

Studie STAMPEDE (Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT)

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstoffe (insgesamt 12 Arme) bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom.

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten in der Studie wiesen unabhängig vom Status der Metastasierung ein hormonsensitives Prostatakarzinom auf. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß der Zulassung von Enzalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 1086 Patienten, 362 Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm und 724 Patienten im ADT-Arm.

Die Behandlung mit Docetaxel im Interventionsarm der Studie STAMPEDE entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Docetaxel in der vorliegenden Indikation. Die ADT-Behandlung konnte in beiden Studienarmen chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen.

Begonnen wurde die Studie STAMPEDE im Jahr 2005 und ist noch laufend.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

In der Gesamtschau zeigen sich zwischen den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise Unterschiede in den Studien- und Patientencharakteristika, von denen jedoch keiner die hinreichende Ähnlichkeit für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT grundsätzlich infrage stellt. Auf Ebene des Endpunkts skelettbezogene Ereignisse liegen allerdings Unterschiede vor, sodass für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wird.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für beide Studien ergibt sich für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), ergibt sich jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Enzalutamid + ADT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Aufgrund der endpunktbezogen nicht hinreichenden Ähnlichkeit beider Studien, liegen für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik wurden in den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der Morbidität eingesetzt.

Es liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand liegen keine Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise unterschiedliche Instrumente zur Erhebung eingesetzt.

Es liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich 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. Für diesen Endpunkt zeigt sich aber sowohl in der Studie STAMPEDE als auch im adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo + ADT bzw. ADT jeweils eine sehr große Effektschätzung. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der Vorteil im adjustierten indirekten Vergleich durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in den Studien ARCHES und STAMPEDE eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können. 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 SUE zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten 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 (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt in den Studien ARCHES und STAMPEDE ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Damit ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt 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.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich 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.

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 zeigt sich ausschließlich ein positiver Effekt für Enzalutamid + ADT in der Kategorie Nebenwirkungen. Der Vorteil für den Endpunkt SUE wird durch keinen Nachteil infrage gestellt. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und für spezifische UEs liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mHSPC und einem guten Allgemeinzustand einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enzalutamid in Kombination mit ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon in Kombination mit 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 ^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 \geq 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. 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>		

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