

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Enzalutamid
Neues Anwendungsgebiet:
Prostatakarzinom, metastasiert,
hormonsensitiv, Kombination mit
Androgenentzugstherapie

Berlin, den 22. September 2021

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1194,

Auftrag: A21-77, Version 1.0, Stand: 30.08.2021:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid-D-691.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2021-06-01-D-691:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/696/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Bewertung der AkdÄ	5
Studienpool und Studiendesign	6
Direkter Vergleich	6
Studie ENZAMET (Enzalutamid + ADT)	6
Bewertung der AkdÄ	7
Indirekter Vergleich	7
Studie ENZAMET (Enzalutamid + ADT)	7
Bewertung der AkdÄ	7
Studie CHAARTED (Docetaxel + ADT).....	7
Bewertung der AkdÄ	8
Studie ARCHES (Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT).....	8
Bewertung der AkdÄ	8
Studie STAMPEDE (Docetaxel + Prednisolon + ADT)	8
Bewertung der AkdÄ	9
Endpunkte.....	9
Ergebnisse indirekter Vergleich	10
Mortalität.....	10
Gesamtüberleben.....	10
Bewertung der AkdÄ	10
Morbidität.....	10
symptomatische skelettale Ereignisse	10
Symptomatik	10
Gesundheitszustand	11
Bewertung der AkdÄ	11
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	11
Bewertung der AkdÄ	11
Nebenwirkungen	11
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).....	11
Bewertung der AkdÄ	11
Schwere UE	11

Bewertung der AkdÄ	12
Abbruch wegen UE	12
Bewertung der AkdÄ	12
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Bewertung der AkdÄ	12
Fazit	12
Literaturverzeichnis.....	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Enzalutamid ist ein Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, der mehrere Schritte in diesem Signalweg blockiert. Enzalutamid hemmt kompetitiv die Androgenbindung an Androgenrezeptoren und unterbindet infolgedessen die Translokation aktivierter Rezeptoren in den Nukleus sowie die Bindung an die DNA, auch bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind.

Enzalutamid wurde am 21.06.2013 initial für die Indikation „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC (castration-resistant prostate cancer), deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet“, zugelassen.

Nach mehreren Zulassungserweiterungen steht Enzalutamid seit 30.04.2021 auch in der Indikation „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (ADT)“ zur Verfügung (1). Für dieses Anwendungsgebiet liegt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung eine Dossierbewertung des IQWiG vor.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. 3, Tab. 2; S. 10, Tab. 4]

Tabelle 1: 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 ≥ 70 %): konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder ^d <ul style="list-style-type: none">nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

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 ZVTs 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 ZVTs dar („oder-Verknüpfung“).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht von der durch den G-BA festgesetzten ZVT ab, indem er für beide Patientenpopulationen jeweils die Kombination der ADT mit nicht steroidalen Antiandrogenen (NSAA) – im Sinne einer maximalen Androgenblockade (MAB) – von der ZVT umfasst sieht. Zusätzlich erweitert der pU die ZVT um die Option einer alleinigen konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumormasse. Das IQWiG sieht diese Erweiterungen der ZVT als nicht sachgerecht an. [IQWiG Dossierbewertung, S. 4]

Bewertung der AkdÄ

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht den aktuellen Leitlinien (2).

Durch das Fehlen eines direkten Vergleichs zwischen Enzalutamid und der ZVT ist eine Bewertung nur eingeschränkt möglich. Es liegen keine Daten vor, die hinsichtlich OS eine zuverlässige Bewertung von Enzalutamid gegenüber Docetaxel/Prednison ermöglichen. Zur Bewertung der Verträglichkeit zieht das IQWiG einen indirekten Vergleich von Enzalutamid mit Docetaxel heran.

Studienpool und Studiendesign

Der pU legte sowohl einen direkten als auch einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Enzalutamid + ADT vor. Der Studienpool des pU umfasste folgende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs): [IQWiG Dossierbewertung, S. 13]

- 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 CHAARTED: Docetaxel + ADT ± NSAA vs. ADT ± NSAA
 - Studie STAMPEDE: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT.

Nach Auffassung des IQWiG sind die vom pU sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich vorgelegten Studien ENZAMET bzw. CHAARTED für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid nicht geeignet. Dies begründet das IQWiG zum einen in der fehlenden Umsetzung der ZVT (Kombination der ADT mit NSAA) und zum anderen in der unzureichenden Ähnlichkeit des Brückenkomparators (ADT allein vs. ADT + NSAA).

Direkter Vergleich

Studie ENZAMET (Enzalutamid + ADT)

Die Studie ENZAMET ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der Enzalutamid + ADT (n = 563) mit NSAA (Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid) + ADT (n = 562) bei Patienten mit mHSPC verglichen wurde. In beiden Studienarmen war eine begleitende Behandlung mit Docetaxel über maximal sechs Zyklen gestattet. Ob eine solche begleitende Behandlung mit Docetaxel geplant war, musste vor Randomisierung festgelegt werden. Eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon war nicht vorgesehen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem Prostatakarzinom oder einer metastasierten Erkrankung des Prostatakarzinoms mit ansteigender Konzentration der prostataspezifisches Antigen(PSA)-Serumkonzentration. Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)-PS ≤ 2 und Metastasen entsprechend der RECIST 1.1-Kriterien aufweisen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 13–14]

Primärer Endpunkt war das OS, weitere Endpunkte sind progressionsfreies Überleben (PFS), Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, sowie unerwünschte Ereignisse (UE) (3).

Für den direkten Vergleich von Enzalutamid zieht der pU jeweils eine Teilpopulation pro Behandlungsarm heran. Im Enzalutamid + ADT-Arm beschränkt er die Population auf diejenigen Patienten, die keine Docetaxel-Behandlung erhielten (n = 309) und schließt in den Vergleichsarm ausschließlich diejenigen Patienten ein, die zusätzlich zu NSAA + ADT eine Docetaxel-Behandlung erhalten hatten (n = 171).

Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation als eine Option der ZVT die konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel festgelegt. Explizit nicht von der ADT umfasst ist hierbei die Kombination mit NSAA. Die im Vergleichsarm der Studie ENZAMET eingesetzte Therapie mit NSAA + ADT bildet somit nicht die vom G-BA festgelegte ZVT ab. Die Studie ENZAMET ist somit für das IQWiG nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Indirekter Vergleich

Studie ENZAMET (Enzalutamid + ADT)

Der pU schließt die Studie ENZAMET auch im indirekten Vergleich aufseiten der Intervention ein, der Vergleichsarm (ADT + NSAA) stellt den Brückenkompator dar. Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Studie ENZAMET vom IQWiG nicht für den indirekten Vergleich herangezogen. [IQWiG Dossierbewertung, S. 14]

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu.

Studie CHAARTED (Docetaxel + ADT)

Die Studie CHAARTED (4-7) ist eine offene RCT zum Vergleich von Docetaxel + ADT (n = 397) mit einer Behandlung mit ADT bei Patienten mit mHSPC (n = 393). Eine zusätzliche Kombination der konventionellen ADT mit NSAA (z. B. Bicalutamid oder Flutamid) im Sinne einer MAB war erlaubt. Eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon war in der Studie nicht vorgesehen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit pathologisch bestätigtem Prostatakarzinom oder einer Diagnose des Prostatakarzinoms über einen erhöhten PSA-Spiegel, Patienten mit radiologischer Evidenz für Fernmetastasen und einem ECOG-PS von ≤ 2 . [IQWiG Dossierbewertung, S. 14]

Als primärer Endpunkt war OS definiert. Weitere Endpunkte waren die Zeit bis zur klinischen Progression, Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom, Morbidität sowie die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UE.

In der Studie CHAARTED war in beiden Studienarmen eine Behandlung mit einer Kombination der konventionellen ADT mit NSAA im Sinne einer MAB möglich und wurde bei rund 42 % der Patienten eingesetzt (4). Dies entspricht nach Auffassung des IQWiG nicht der vom G-BA festgesetzten ZVT. Die in der Studie CHAARTED eingesetzte Therapie bildet für einen relevanten Teil der Studienpopulation nicht die ZVT ab. Subgruppenanalysen für die Teilpopulation, die keine MAB erhalten haben, liegen nicht vor. Die Studie CHAARTED wird abweichend vom Vorgehen des pU nicht in die Bewertung des IQWiG eingeschlossen.

Für den indirekten Vergleich werden vom IQWiG nur die Studien ARCHES und STAMPEDE zur Bewertung von Enzalutamid + ADT herangezogen.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu.

Studie ARCHES (Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT)

Die Studie ARCHES (8-10) ist eine doppelblinde, multizentrische RCT, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT (n = 574) mit einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit ADT (n = 576) verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit mHSPC. Die Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1 haben. Patienten mit Hirn- oder leptomeningealen Metastasen waren ausgeschlossen.

Primärer Endpunkt ist das radiografische PFS. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind das OS, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

[IQWiG Dossierbewertung, S. 18, Tab. 6, S. 22–23]

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 mit 536 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 531 Patienten im Placebo + ADT-Arm 93 % der in die Studie ARCHES eingeschlossenen Gesamtpopulation. Alle Patienten in der relevanten Teilpopulation weisen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf.

Insgesamt bildet die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie ARCHES die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung hinreichend ab und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt dem Vorgehen des IQWiG zu.

Studie STAMPEDE (Docetaxel + Prednisolon + ADT)

Bei der Studie STAMPEDE (11-17) handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstoffe (insgesamt zwölf Arme) bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom.

In die Studie STAMPEDE wurden erwachsene Männer mit hormonsensitiven Prostatakarzinom eingeschlossen, für die eine langfristige Behandlung mit ADT geplant war, und deren Krankheitsbild einer der drei folgenden Kriterien entsprach: [IQWiG Dossierbewertung, S. 19, Tab. 6]

- 1) neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten
- 2) neu diagnostiziert mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten
- 3) rezidierte lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und/oder Operation vorbehandelt ist.

Ausgeschlossen waren Patienten mit Hirnmetastasen.

Primärer Endpunkt für die in der vorliegenden Bewertung relevanten Studienarme der Studie STAMPEDE ist das OS. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß der Zulassung von Enzalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant.

Der pU legt eine Teilpopulation der Studie STAMPEDE vor, die ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen einschließt. Diese umfasst insgesamt 1086 Patienten, 362 Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm und 724 Patienten im ADT-Arm.

Der überwiegende Anteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation weist einen WHO-PS von 0 auf (75 % bzw. 72 %). Für die restlichen Patienten ist ein WHO-PS von 1 bis 2 angegeben, womit nicht alle dieser Patienten Bestandteil der relevanten Teilpopulation wären. Unter der Annahme, dass die restlichen Patienten nicht gänzlich einem WHO-PS 2 zuzuordnen sind, bildet die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie STAMPEDE die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung hinreichend ab und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Ein Großteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation hatte bereits bis zum vorliegenden Datenschnitt eine systemische Folgetherapie erhalten (Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm: 68 %, ADT-Arm: 80 %). Es geht jedoch aus den vorliegenden Angaben nicht hervor, ob sich die Angabe zur Folgetherapie nur auf Therapien des Prostatakarzinoms oder auch Begleittherapien wie z. B. Bisphosphonate beziehen.

Mit Ausnahme des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse in der Studie STAMPEDE sind die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen (sofern Angaben dazu vorliegen) in den beiden Studien ARCHES und STAMPEDE systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (für Nebenwirkungen zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es nach Auffassung des IQWiG hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

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. Die beschriebenen Unsicherheiten wurden vom IQWiG bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen: [IQWiG Dossierbewertung, S. 35]

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - symptomatische skelettale Ereignisse
 - Symptomatik
 - Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE.

Ergebnisse indirekter Vergleich

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Morbidität

symptomatische skelettale Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse ist keine ausreichende Ähnlichkeit der Studien gewährleistet, sodass die vorliegenden Daten nicht verwertbar sind und ein indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden kann.

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.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zu.

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 für das IQWiG kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt den Bewertungen des IQWiG zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zu.

Nebenwirkungen

Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für die Endpunkte zu Nebenwirkungen nicht erfüllt ist, wurde keine Auswahl von spezifischen UE vorgenommen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

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 bei den Studien, die in den indirekten Vergleich eingehen, allerdings nicht quantifizieren.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ sieht wie das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT.

Schwere UE

Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt in den Studien ARCHES und STAMPEDE ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Damit ist für das IQWiG

eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher.

Das IQWiG sieht daher für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keinen 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.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen für das IQWiG 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.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Insgesamt zeigt sich für das IQWiG ein positiver Effekt für Enzalutamid + ADT nur in der Kategorie Nebenwirkungen. Dem Vorteil für den Endpunkt SUE steht kein Nachteil gegenüber. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte Abbruch wegen UE und für spezifische UE liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor. [IQWiG Dossierbewertung, S. 45–47, Tab. 15, 16]

Zusammenfassend sieht das IQWiG für Patienten mit mHSPC und einem guten Allgemeinzustand einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enzalutamid in Kombination mit ADT gegenüber der ZVT Docetaxel mit oder ohne Prednisolon oder Prednisolon in Kombination mit ADT.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Fazit

Die AkdÄ sieht für Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC in Kombination mit einer ADT gegenüber der ZVT Docetaxel mit oder ohne Prednisolon oder Prednisolon in Kombination mit ADT einen **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma Europe B.V.: Fachinformation "Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten". Stand: April 2021.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Prostatakarzinom: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.1.pdf (letzter Zugriff: 16. September 2021). AWMF-Register-Nummer: 043/022OL. Langversion 6.1, Stand: Juli 2021.
3. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121-131.
4. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-746.
5. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ et al.: Quality of life during treatment with chemohormonal therapy: analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1088-1095.
6. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1080-1087.
7. Abdel-Rahman O, Cheung WY: Impact of prior local treatment on the outcomes of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16: 466-472.
8. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ et al.: Efficacy of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer by pattern of metastatic spread: ARCHES post hoc analyses. *J Urol* 2021; 205: 1361-1371.
9. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U et al.: Effect of enzalutamide plus androgen deprivation therapy on health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: an analysis of the ARCHES randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Eur Urol* 2020; 78: 603-614.
10. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al.: ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2974-2986.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 954 Apalutamid (Prostatakarzinom) - Addendum zum Auftrag A20-20; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A20-62 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a20-62_apalutamid_addendum-zum-auftrag-a20-20_v1-0.pdf (letzter Zugriff: 8. September 2021). Köln, 6. August 2020.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): IQWiG-Berichte - Nr. 919 Apalutamid (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Auftrag A20-20 - Version 1.0: https://www.iqwig.de/download/a20-20_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf (letzter Zugriff: 8. September 2021). Köln, 28. Mai 2020.
13. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/#dossier>. Stand: 24.02.2020, letzter Zugriff: 8. September 2021.
14. MRC Clinical Trials Unit at UCL. STAMPEDE; Systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy; a multi-arm multi-stage randomised controlled trial; protocol version 8.0: http://www.stampedetrial.org/media/1079/mrcctu-stampede-protocol-v80_superseded.pdf. Stand: 2. September 2011, letzter Zugriff: 8. September 2021.
15. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-1177.
16. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC et al.: Corrigendum to addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial (*Ann Oncol* 2019; 30: 1992-2003). *Ann Oncol* 2020; 31: 442.
17. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC et al.: Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019; 30: 1992-2003.