

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



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

Enzalutamid Neubewertung nach Fristablauf (Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko)

Berlin, den 7. September 2020

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 (Neubewertung nach Fristablauf: Prostatakarzinom, nicht metastasiert, Hochrisiko) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 955,

Auftrag: A20-46, Version 1.0, Stand: 12.08.2020:

https://www.iqwig.de/download/A20-46_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-05-15-D-541:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/551/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	3
Einleitung	3
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Eingeschlossene Studie	4
Eingeschlossene Endpunkte	5
OS	5
Morbidität.....	5
Nebenwirkungen	5
Todesfälle aufgrund von UE.....	6
Spezifische UE.....	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Fazit	7
Literaturverzeichnis.....	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Enzalutamid ist ein starker 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, sogar bei Überexpression von Androgenrezeptoren und in Prostatakarzinomzellen, die resistent gegenüber Antiandrogenen sind (1).

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

Am 23.10.2018 wurde Enzalutamid dann auch zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom („nonmetastatic“ CRPC, nmCRPC) zugelassen (1). Das vorliegende Verfahren der frühen Nutzenbewertung behandelt diese Indikationserweiterung.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat folgende ZVT festgelegt: [IQWiG Dossierbewertung, S. 4, S. 10]

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b

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; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung zu.

Eingeschlossene Studie

Es wurde die zulassungsrelevante Studie PROSPER in die Bewertung eingeschlossen: Eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT (Androgendeprivationstherapie) gegenüber einer Behandlung mit ADT (zuzüglich Placebo) verglichen wird (2;3). [IQWiG Dossierbewertung, S. 5, S. 11–27]

In die Studie wurden erwachsene Männer mit einem asymptomatischen Hochrisiko-nmCRPC eingeschlossen. Das Hochrisiko-nmCRPC war definiert als prostataspezifisches Antigen(PSA)-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate. Des Weiteren mussten Patienten einen Testosteronserumwert ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,73$ nmol/l) und einen PSA-Wert ≥ 2 ng/ml sowie einen dreimaligen Anstieg des PSA-Wertes während einer ADT ($PSA_1 < PSA_2 < PSA_3$; mit einem Intervall ≥ 1 Woche zwischen jeder Bestimmung) vor Studieneinschluss aufweisen.

Hier ist zu beachten, dass diese Einschlusskriterien breit definiert waren ($PSA \geq 2$ ng/ml, PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate). Im Studienkollektiv war das mediane PSA mit über 10 ng/ml (3) höher und die mediane PSA-Verdopplungszeit mit 3,7 Monaten deutlich kürzer.

In der Studie erhielten die 1401 Patienten nach Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder eine Behandlung mit Enzalutamid + ADT oder mit Placebo + ADT. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate/ ≥ 6 Monate) und nach der Anwendung von Bisphosphonaten oder Denosumab zu Studienbeginn (ja/nein).

Eingeschlossen wurden nur Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 und u. a. Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung, Hirnmetastasen, Hinweisen für verstärkte Krampfeigung oder Synkopen innerhalb von zwölf Monaten vor Randomisierung (Modul 4A, S. 528–530) ausgeschlossen. [Dossier pU, Modul 4A, S. 528–530]

Der primäre Endpunkt der Studie war das metastasenfrem Überleben (MFS), welches jedoch keinen validierten patientenrelevanten Endpunkt darstellt. Sekundäre Endpunkte

waren u. a. Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur antitumorösen Folgetherapie, gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL) und Nebenwirkungen.

Bei der Operationalisierung der Nebenwirkungen wurde die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses berechnet. Dies stellt kein klinisch bedeutsames Maß für die komparative Bewertung der Rate an Nebenwirkungen dar und wird von der AkdÄ nicht berücksichtigt. Auf der anderen Seite wurden in der IQWiG Dossierbewertung die Todesfälle aufgrund von Nebenwirkungen nicht bewertet – ein Endpunkt, der sehr wichtig für die Bewertung der Sicherheit ist.

In der Studie erhielten 34,2 % der Patienten im Interventionsarm (Enzalutamid + ADT, E-Arm) und 66,2 % der Patienten im Vergleichsarm (Placebo + ADT, P-Arm) eine Folgetherapie, am häufigsten mit Abirateron oder Docetaxel. Ein Cross-over in den E-Arm war nach Ende der Doppelblindphase erlaubt. Durch den Wechsel von 18,6 % der Patienten des P-Arms in den E-Arm wurde das Verzerrungspotenzial der Studienergebnisse erhöht.

Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Nebenwirkungen ist in dieser Studie zu kurz, da sie bereits 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation endete. Dies gilt auch für den Endpunkt Morbidität. Eine Ausnahme bildeten Patienten, die sich für die Nachbeobachtung weiter in der jeweiligen Studienklinik vorstellten; bei diesen erfolgte nämlich eine Nachsorge für Symptomatik und HRQoL, was zusätzlich zur Verzerrung der Ergebnisse führt.

Eingeschlossene Endpunkte

OS

Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten: [IQWiG Dossierbewertung, S. 6–7, S. 28–34]

- E-Arm 67,0 vs. 56,3 P-Arm
- Hazard Ratio [HR] 0,73 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,61–0,88); $p = 0,001$

Für das OS zeigt sich somit ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für den E-Arm.

Morbidität

Für die Endpunkte stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch Schmerz, Gesundheitszustand und HRQoL bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE und Abbruch wegen UE bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapiearmen.

Vom IQWiG nicht bewertet wurden:

Todesfälle aufgrund von UE

- Patienten mit Ereignis (N (%)): E-Arm 51 (5 %) vs. 3 (1 %) P-Arm

Bei 51 Patienten im E-Arm führten Nebenwirkungen zum Tod des Patienten. In der zweiten Originalpublikation der PROSPER-Studie wird dieser Unterschied damit erklärt, dass die Patienten im E-Arm eine längere Behandlungsdauer hatten (E-Arm: im Median 33,9 Monate vs. P-Arm 14,2 Monate) und dass die Todesfälle in der Mehrheit kardiovaskuläre Todesfälle bei Patienten, die kardiovaskuläre Vorerkrankungen hatten, waren, die nicht mit Enzalutamid assoziiert seien (2). Dies widerspricht allerdings den Ausschlusskriterien, da Patienten mit relevanter kardiovaskulärer Erkrankung ausgeschlossen waren. Außerdem wurden nur 15/51 Todesfällen im E-Arm als „kardiovaskulär“ klassifiziert. Es wird auch nicht erklärt, wieso es im E-Arm 48 Todesfälle mehr waren, bei einer medianen Differenz von nur 19,7 Monaten Behandlungszeit zwischen den Therapiearmen.

Spezifische UE

Psychiatrische Erkrankungen

- Patienten mit Ereignis: E-Arm 15,9 % vs. 5,6 % P-Arm

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UE)

- Patienten mit Ereignis: E-Arm 8,1 % vs. 2,2 % P-Arm

Erkrankungen des Nervensystems (schwere UE)

- Patienten mit Ereignis: E-Arm 6,6 % vs. 1,7 % P-Arm

Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UE)

- Patienten mit Ereignis: E-Arm 8,7 % vs. 9,9 % P-Arm

Hypertonie (schwere UE)

- Patienten mit Ereignis: E-Arm 5,8 % vs. 2,4 % P-Arm

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Der Überlebensvorteil Enzalutamid vs. Placebo ist beträchtlich (im Median 10,7 Monate), jedoch bestand kein Vorteil bei den anderen ausgewählten Endpunkten (Morbidität, Nebenwirkungen). Das OS war auch lediglich sekundärer Endpunkt in der Studie, was die Ergebnissicherheit schmälert. [IQWiG Dossierbewertung, S. 8–9, S. 34–38]

Die Studie PROSPER hat einige Limitationen (s. o.), sodass maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Insbesondere kann der Zusatznutzen nur für die tatsächlich behandelte Patientengruppe abgeleitet werden, also Patienten mit einem ECOG von 0–1, keinen kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit (etwa 77 % der eingeschlossenen Patienten hatten eine PSA-Verdopplungszeit von unter 6 Monaten).

Problematisch sind allerdings die Nebenwirkungen, insbesondere die hohe Rate an tödlichen kardiovaskulären Nebenwirkungen und die häufigeren psychiatrischen und neurologischen Nebenwirkungen. Diese sollten im Rahmen einer Phase-IV-Studie weiter untersucht werden und kardiovaskuläre Erkrankungen konsequent als Kontraindikation

für Enzalutamid eingestuft werden. Bisher sind in der Fachinformation lediglich Warnhinweise bezüglich der Ausschlusskriterien der Phase-III-Studie und einer potenziellen QT-Verlängerung durch ADT vorhanden (1). Von den 51 an Nebenwirkungen gestorbenen Patienten im E-Arm sind elf an kardiovaskulären Ereignissen, drei an Schlaganfällen und ein Patient an plötzlichem Tod gestorben, während im P-Arm nur ein Tod aufgrund einer kardiovaskulären Nebenwirkung auftrat (4). Der Vergleich der absoluten Zahlen muss die 2:1 Randomisierung und die längere Behandlungsdauer im E-Arm berücksichtigen. Die PROSPER-Studie zeigt aber deutlich, dass die Toxizität von Enzalutamid erheblich sein kann und entsprechend bei der Therapie berücksichtigt werden muss. Weiterhin sollten die Ereignisse der Patienten nach dem Cross-over berücksichtigt werden, denn in dieser Patientengruppe wurden auch über 5 % UE mit letalem Ausgang berichtet (5).

Insgesamt stimmt die AkdÄ dem IQWiG zu. Der in der PROSPER-Studie nachgewiesene Überlebensvorteil wiegt den höheren Schaden durch Nebenwirkungen auf. Es besteht deshalb auch aus Sicht der AkdÄ ein beträchtlicher Zusatznutzen für Enzalutamid in dieser neuen Indikation. Patienten mit langer PSA-Verdopplungszeit und günstigerer Prognose profitieren möglicherweise weniger von einer Therapie mit Enzalutamid in diesem Stadium.

Fazit

Für Enzalutamid bei erwachsenen Männern mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom besteht aus Sicht der AkdÄ ein [Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen](#).

Literaturverzeichnis

1. Astellas Pharma Europe B.V.: Fachinformation "Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2018.
2. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 2197-2206.
3. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2465-2474.
4. Hussain M, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer (Supplement). *N Engl J Med* 2018; 378: 2465-2474.
5. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer (Supplement). *N Engl J Med* 2020; 382: 2197-2206.