

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

22. April 2015

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet)**

**veröffentlicht am 1. April 2015**

**Vorgangsnummer 2014-01-01-D-146**

**IQWiG Bericht Nr. 291**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid (Xtandi™)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben
      4. 3. 2. 2. Symptomatik
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

**1. Zusammenfassung**

Die frühe Nutzenbewertung von Enzalutamid (Xtandi®) ist die zweite Nutzenbewertung dieses Arzneimittels, jetzt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Enzalutamid den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht berechnet für Patienten <75 Jahre den Hinweis auf einen beträchtlichen, für Patienten ≥75 Jahre den Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Unsere Anmerkungen sind:

- Enzalutamid ist ein weiteres, wirksames Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder gering symptomatischem Verlauf.
- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht nicht dem Stand des Wissens und dem Praxis. Bei Indikation zu einem Behandlungswechsel ist Abirateron die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- In den relevanten Endpunkten zum Gesamtüberleben und zur Morbidität einschl. der Lebensqualität ist Enzalutamid dem Placebo-Arm statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Der Hazard Ratio von 0,19 beim progressionsfreien Überleben ist beeindruckend und wird in Studien zu neuen Arzneimitteln in der Onkologie nur selten erreicht.
- Zusätzliche Subgruppenanalysen (jüngere vs ältere Patienten) entbehren einer belastbaren medizinischen Rationale.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Enzalutamid niedrig. Die Nebenwirkungen sind reversibel.

Enzalutamid ist eine weitere, hoch wirksame und gut verträgliche Therapieoption bei dieser Patientengruppe.

## 2. Einleitung

Prostatakrebs ist in Deutschland der mit Abstand häufigste bösartige Tumor des Mannes. Die Zahl der Neuerkrankungen wird für das Jahr auf 74.100 geschätzt [1]. Prostatakrebs macht 26,1% aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen bei Männern aus. Das mediane Alter liegt bei 70 Jahren. Die Zahl der Neuerkrankten ist in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen. Auch die altersadaptierte Inzidenz stieg über etwa 2 Jahrzehnte, ist aber seit 2003 stabil. Ähnliche Tendenzen werden in anderen industrialisierten Ländern beobachtet.

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim Prostatakarzinom beträgt 93%. Die Mortalität ist seit der Mitte der 1990er kontinuierlich gesunken.

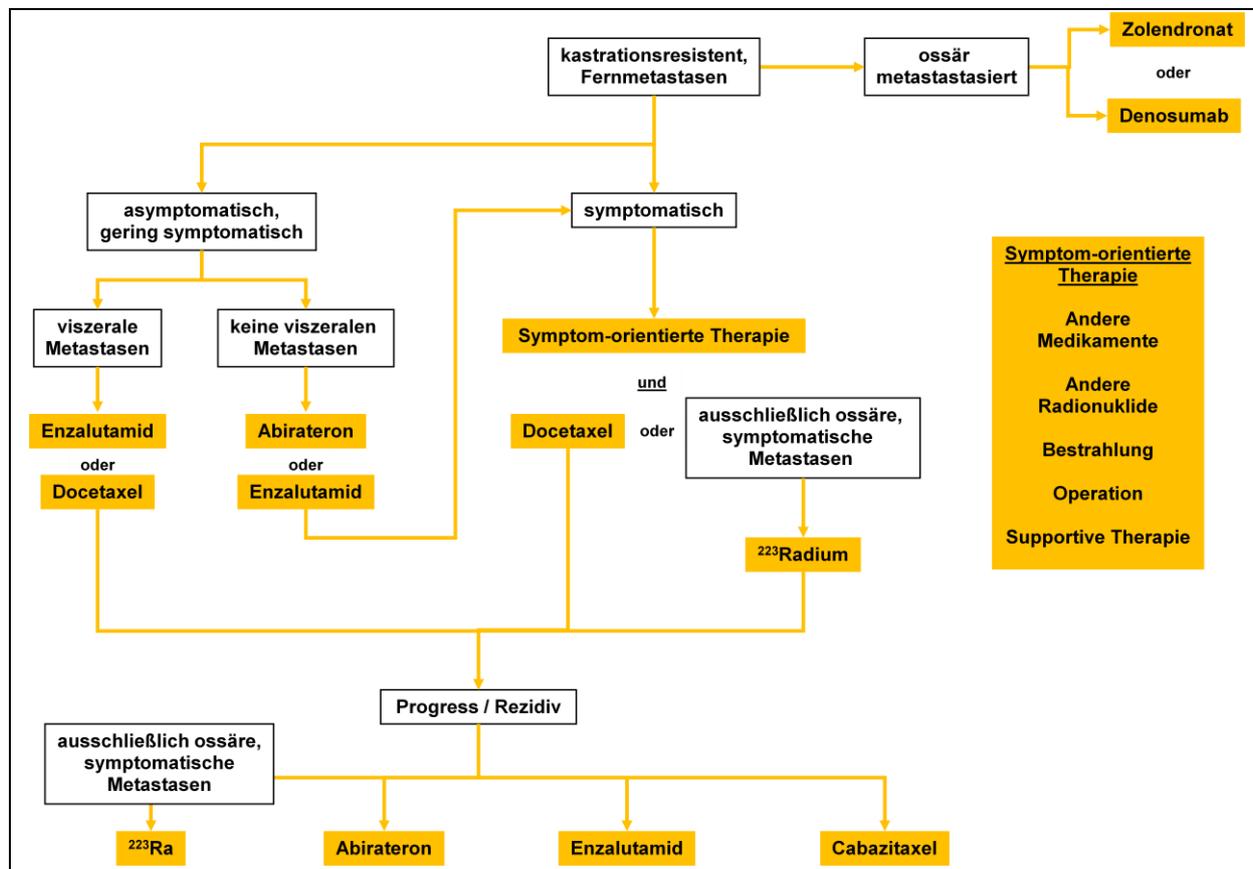
Das Prostatakarzinom ist primär hormonsensitiv. Medikamentöse Androgensuppression hat den Effekt einer chemischen Kastration und ist eine effektive Therapiemaßnahme beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Prostatakarzinom. Unter fortgesetzter Androgensuppression entwickelt sich nach interindividuell sehr variabler Zeit eine Situation, für die der Begriff der Kastrationsresistenz geprägt wurde.

Bis 2011 war die einzige systemische Option, für die eine Verlängerung der Überlebenszeit in dieser Krankheitssituation nachgewiesen worden war, die Chemotherapie mit Docetaxel. Das Spektrum der medikamentösen Therapie hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert. Neuere Ergebnisse zeigten u. a., dass auch bei sog. Kastrationsresistenz die Möglichkeit einer Beeinflussbarkeit der Tumorzellen durch antihormonelle Therapie besteht.

## 3. Stand des Wissens

Für die Therapie von Patienten mit progredientem Prostatakarzinom unter effektiver Androgensuppression stehen heute systemisch wirksame Arzneimittel aus der Gruppe der Chemotherapie, der Radionuklide, der Immuntherapie und der erweiterten antihormonellen Therapie zur Verfügung. Die Differenzialtherapie orientiert sich an der Ausbreitung, der Symptomatik, der Progression und am Allgemeinzustand. Ein Algorithmus für die Behandlung von Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms



Bei progredienter Erkrankung unter laufender Androgensuppression, aber keiner Indikation für eine Chemotherapie mit Docetaxel, bestehen die folgenden [2, 3, 4] systemischen Optionen, bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie:

- Abirateron
- Enzalutamid
- Sipuleucel-T

Daten randomisierter Phase III Studien zu den aufgeführten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 zusammengefasst

Tabelle 1: Systemische Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei asymptomatischer oder gering symptomatischer Erkrankung

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	PSA-RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>3</sup> )
Kantoff, 2010 [3]	Placebo	Sipuleucel-T	512	0 vs <1 <sup>6</sup> n. s.	3,6 vs 3,7 n. s. <sup>7</sup>	21,7 vs 25,8 p = 0,03

<b>Ryan, 2011 [4]</b>	<b>Placebo</b>	<b>Abirateron</b>	<b>1088</b>	<b>24 vs 62</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>8,3 vs 16,5</b> <b>0,53<sup>8</sup></b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>27,2 vs n. e.<sup>9</sup></b> <b>0,75</b> <b>p &lt; 0,01</b>
<b>Beer, 2014 [5]</b>	<b>Placebo</b>	<b>Enzalutamid</b>	<b>1199</b>	<b>3 vs 78</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>3,9 vs n. e.</b> <b>0,19</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	<b>30,2 vs 32,4</b> <b>0,71</b> <b>p &lt; 0,0001</b>

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PSA-RR – PSA-Ansprechrage in %, hier biochemische Remission mit Rückgang des PSA  $\geq 50\%$  des Ausgangswertes; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten, hier radiologische Parameter; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜL - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; <sup>7</sup> n. s. – nicht signifikant; <sup>8</sup> **Hazard Ratio für Neue Therapie**; <sup>9</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

#### 4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid

##### 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat die Fortführung der Androgensuppression als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle klinische Entscheidungssituation wider. Dort geht es weniger darum, ob zusätzlich Enzalutamid gegeben wird, sondern eher darum, ob es als erstes der möglichen Medikamente bzw. in welcher Sequenz es eingesetzt wird. Orientiert an der klinischen Praxis ist Abirateron die zweckmäßige Vergleichstherapie. Eine weitere, zugelassene Alternative war Sipuleucel-T. Nach der Marktrücknahme von Provenge® entfällt der Vergleich.

##### 4.2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PREVAIL, eine randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Studie mit 1717 Patienten. Sie wurde in Europa, USA, Asien und Australien durchgeführt. In Deutschland wurden 83 Patienten eingeschlossen. Die Studienbedingungen sind auf die Behandlungssituation in Deutschland übertragbar. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

##### 4.3. Endpunkte

###### 4.3.1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war einer der beiden primären Endpunkte der Zulassungsstudie. Enzalutamid führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2,2 Monate. Crossover war erst nach der Interimanalyse zugelassen. Angaben über die Zahl der späteren Crossover-Patienten fehlen.

Ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit ist bei der aktuell zur Verfügung stehenden Vielfalt wirksamer Medikamente, die alle für sich auch einen positiven Einfluss auf die Überlebenszeit haben, schwer zu erfassen. Voraussetzung wäre auch eine sorgfältige Dokumentation der Postprogressionstherapie.

###### 4.3.2. Morbidität

###### 4.3.2.1. Progressionsfreies Überleben

Das radiologische, progressionsfreie Überleben war einer der beiden primären Studienendpunkte. Der Median war zum Zeitpunkt der Auswertung im Enzalutamid-Arm nicht erreicht, er liegt um mindestens 10 Monate höher als der Kontroll-Arm. Der Hazard Ratio von 0,19 ist beeindruckend und wird in Studien zu neuen Arzneimitteln in der Onkologie nur selten erreicht.

#### 4. 3. 2. 2. Symptomatik

Ossäre Komplikationen stehen bei vielen Patienten im Vordergrund der belastenden, klinischen Symptome. Die Zeit bis zum Auftreten der ersten skelettbezogenen Komplikationen war signifikant verlängert (HR 0,72), ebenso die Zeit bis zur Einleitung einer Opiattherapie aufgrund tumorbedingter Schmerzen (HR 0,56). Die große Mehrzahl der Patienten wurde zusätzlich mit Knochenmodifizierenden Substanzen behandelt, davon etwa drei Viertel mit Bisphosphonaten, etwa ein Viertel mit Denosumab. Eine Verzerrung der Ergebnisse durch diese zusätzliche Behandlung ist nicht erkennbar.

#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der FACT-P Fragebogen verwandt. Er wurde für Patienten mit Prostatakarzinom entwickelt und validiert. Hier zeigten sich an zwei Zeitpunkten (Woche 13 und 25) signifikante Veränderungen zugunsten von Enzalutamid. Sie betrafen das körperliche, seelische und das funktionelle Wohlbefinden. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war unter Enzalutamid signifikant verlängert.

In den Interaktionstests war der Unterschied in der Lebensqualität bei Patienten <75 Jahre signifikant ( $p < 0,0001$ ), bei den Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigte er einen Trend ( $p = 0,07$ ).

#### 4. 3. 3. Nebenwirkungen

Häufiger unter Enzalutamid wurden Hitzewallungen und Hypertonie beobachtet. Hypertonie war die einzige Nebenwirkung, die bei mehr als 5% der Patienten im Grad 3 auftrat. Insgesamt brachen 6% der Patienten im Enzalutamid-Arm die Therapie ab, identisch zur Zahl der Therapieabbrüche im Placebo-Arm.

#### 4. 4. Bericht des IQWiG

Im IQWiG Bericht wurde ein unterschiedlicher Zusatznutzen für Patienten < bzw.  $\geq 75$  Jahre berechnet. Diese Berechnung hat folgende Schwächen:

- Die PREVAIL-Studie war nicht auf den Nachweis von Unterschieden zwischen den Altersgruppen angelegt.
- Patienten  $\geq 75$  Jahre zeigen in der Erhebung der Lebensqualität nach dem FACT-P Fragebogen keinen statistisch signifikanten Vorteil im Enzalutamid-Arm. Das ist mit einem erheblichen Zusatznutzen schlecht vereinbar.
- Den bisherigen Subgruppen-Analysen zur Relevanz einer Alterstrennung bei 65 oder bei 75 Jahren fehlen die biologische Rationale und die Konsistenz, siehe Tabelle 2.

**Tabelle 2: Berechnungen des IQWiG zum Einfluss des Alters auf den Zusatznutzen neuer, antihormonell wirksamer Arzneimittel bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom**

Arzneimittel	Indikation	Altersgrenze	jünger	Älter
--------------	------------	--------------	--------	-------

Radium-223	CRPC <sup>1</sup> , ossär metastasiert	65 Jahre	erheblich	erheblich	gering <sup>2</sup>
Enzalutamid	CRPC, nach Docetaxel	65 Jahre	beträchtlich	gering	
Enzalutamid	CRPC, vor Docetaxel	75 Jahre	beträchtlich	erheblich	

<sup>1</sup> CRPC – kastrationsresistentes Prostatakarzinom; - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> weitere Subgruppenbildung ± Bisphosphonate

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Enzalutamid ist hoch wirksam bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bei asymptomatischem oder gering symptomatischem Krankheitsprogress unter Androgensuppression. Die Therapie ist gut verträglich, schwere Nebenwirkungen sind selten. Im indirekten Vergleich wirksamer Substanzen in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit mit denen von Abirateron vergleichbar. Ein Vorteil von Enzalutamid ist die fehlende Notwendigkeit einer Komedikation mit Prednison/Prednisolon. Gegenüber Sipuleucel-T hat es den Vorteil der positiven Beeinflussung von Parametern der Morbidität einschl. des progressionsfreien Überlebens, und des geringeren Therapieaufwands.

## 6. Literatur

1. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom: Früherkennung, Diagnose und Therapie in verschiedenen Stadien, Aktualisierung 2014, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html>
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
3. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 363:411–422, 2010. PMID: 20818862
4. De Bono JS, Lotothetis CJ, Molina A et al.: Increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618
5. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al.: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 371:424-435, 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. A. Heidenreich (Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Klinik und Poliklinik für Urologie, Aachen), PD Dr. Dr. F. Honecker (Tumor- und Brustzentrum ZeTuP St. Gallen, Schweiz) und Dr. R. M. Schäfer (Urologische Praxis Bonn, Sprecher des Arbeitskreises Prostatakarzinom der DGHO) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner  
Vorsitzende

Prof. Dr. med. Martin Wilhelm  
Mitglied im Vorstand - Sekretär

*Diese Stellungnahme wurde von NN erstellt.*