

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

23. Dezember 2013

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

## **Enzalutamid**

**veröffentlicht am 2. Dezember 2013**

**Vorgangsnummer 2013-09-01-D-073**

**IQWiG Bericht Nr. 198**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid (Xtandi®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Endpunkt Überlebenszeit
  4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
  4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome (PRO)
  4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

### **1. Zusammenfassung**

Die Frühe Nutzenbewertung von Enzalutamid (Xtandi®) wird durchgeführt für Patienten mit kastrationsresistentem, metastasiertem Prostatakarzinom mit Krankheitsprogress nach oder unter Therapie mit Docetaxel.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Enzalutamid den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Der ausführliche IQWiG-Bericht berechnet für Patienten ohne viszerale Metastasierung Anhaltspunkte für einen erheblichen und für Patienten mit viszeraler Metastasierung Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Enzalutamid ist ein weiteres, hoch wirksames Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach Therapie mit Docetaxel.
- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie. Sie reflektiert allerdings nicht mehr die heute vielfältigen, differenzialtherapeutischen Optionen bei diesen Patienten.
- In den relevanten Endpunkten zur Mortalität und zur Morbidität einschl. der von Patienten berichteten Ergebnisse ist Enzalutamid der Vergleichsgruppe statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen. Bedauerlich im IQWiG Bericht ist die Nichtberücksichtigung der Daten zum Patient-related Outcome aus methodischen Gründen, weil die Qualitätsgrenze von 80% ausgefüllter Fragebögen verfehlt wurde.
- Subgruppenanalysen (viszerale vs nonviszerale Metastasen, jüngere vs ältere Patienten) sind für den klinischen Einsatz von Enzalutamid nicht relevant. Auch aufgrund der 2:1 Randomisierung wird die Zahl der Patienten im Kontrollarm bei den Subgruppenanalysen klein. Eine wissenschaftlich belastbare Begründung für eine Altersgrenze von 65 Jahren fehlt.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Enzalutamid niedrig. Die Nebenwirkungen sind reversibel.

Im indirekten Vergleich wirksamer Substanzen in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Enzalutamid mit denen von Abirateron oder Cabazitaxel vergleichbar. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als die von Cabazitaxel. Sie ist ähnlich oder besser als die Verträglichkeit von Abirateron, auch wegen der fehlenden Notwendigkeit einer Komedikation mit Prednison oder Prednisolon.

## 2. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes. Pro Jahr werden in Deutschland etwa 68.000 Neuerkrankungen diagnostiziert. Das Prostatakarzinom macht 26 % aller Krebserkrankungen bei Männern mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren aus. Die Inzidenz steigt seit 1980 kontinuierlich. Die altersstandardisierte Mortalität ist in diesem Zeitraum um 20 % gesunken [1].

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 Kastrationsrefraktarität geprägt wurde.

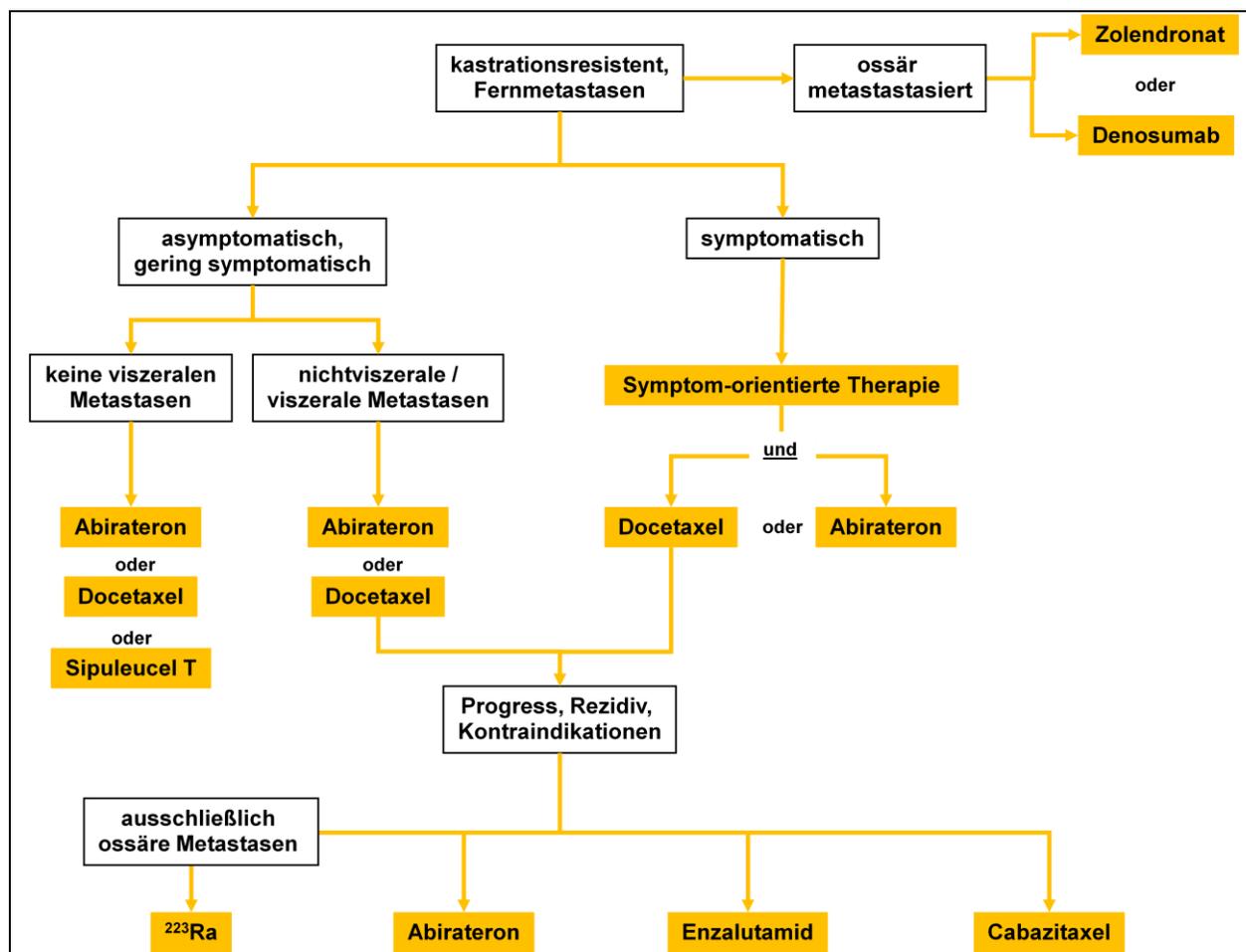
Bis 2011 war die einzige systemische Option, für die eine Verlängerung der Überlebenszeit in dieser Krankheitssituation nachgewiesen worden war, die Chemotherapie mit Docetaxel. Das Spektrum der medikamentösen Therapie hat sich in den letzten Jahren erheblich erweitert [2, 3, 4]. Neuere Ergebnisse zeigten u. a., dass auch bei sog. Kastrationsrefraktarität durchaus 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. Zu letzterer gehört die mit Abirateron erzielbare, weitere Senkung des Testosteron-Spiegels durch effektive Hemmung von Cytochrom P-450c17, einem der zentralen Enzyme gonadaler und extragonadaler Androgensynthese [5]. Wirksam ist auch die Inhibition der intrazellulären Signalübertragung des Androgenrezeptors, entsprechend dem Wirkprinzip von Enzalutamid [6]. Enzalutamid wird einmal täglich oral appliziert.

Da Ergebnisse vergleichender Studien bisher nicht vorliegen, basieren die aktuellen Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom vor allem auf den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. Die Differenzialtherapie orientiert sich an der klinischen Symptomatik, an der Art der Metastasierung und am Allgemeinzustand des Patienten. Für die Mehrzahl der Erkrankungssituationen existiert mehr als eine Behandlungsoption. Ein Algorithmus für die Behandlung von Patienten mit einem sog. kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms**



Bei progredienter Erkrankung nach Chemotherapie mit Docetaxel empfehlen die aktuellen Leitlinien für Patienten in gutem Allgemeinzustand eine der folgenden Therapieoptionen [2, 3, 4], bei Bedarf in Kombination mit symptombezogener und supportiver Therapie:

- Abirateron
- Enzalutamid
- Cabazitaxel
- Radionuklidtherapie mit Radium-223 bei ossärer Metastasierung
- Kombination von 1.-4. mit Bisphosphonaten oder Denosumab bei ossärer Metastasierung

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

**Tabelle 1: Systemische Therapie von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Chemotherapie mit Docetaxel oder bei Kontraindikationen**

Erstautor / Jahr	Patienten	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> )
De Bono, 2010 [5]		Mitoxantron	Cabazitaxel	755	17,8 vs 39,2 <sup>6</sup> p = 0,0002	1,4 vs 2,8 p < 0,0001	12,7 vs 15,1 p < 0,0001
De Bono, 2011 [6]		Placebo	Abirateron	1195	6 vs 29 p < 0,001	3,6 vs 5,6 0,67 <sup>7</sup> p < 0,001	10,9 vs 14,8 0,65 p < 0,001
Scher, 2012 [7]		Placebo	Enzalutamid	1199	2,0 vs 54 p < 0,001	2,9 vs 8,3 0,40 p < 0,001	13,6 vs 18,4 0,63 p < 0,001
Parker, 2011 [8]	ossär metastasiert	Placebo	<sup>223</sup> Radium	921	6 vs 16 p < 0,001		11,2 vs 14,0 0,70 p = 0,002

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PSA-RR – PSA-Ansprechrte 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> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie;

In Verfahren der Frühen Nutzenbewertung hat der G-BA für Abirateron den Hinweis für einen beträchtlichen, für Cabazitaxel den Hinweis für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

#### **4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid**

Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, multizentrische Phase III Studie bei 1199 Männern mit progredienter Erkrankung nach Chemotherapie. Primäres Studienziel war eine Verlängerung der Überlebenszeit [7].

##### **4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist methodisch nachvollziehbar und entspricht dem Design der Zulassungsstudie.

Allerdings spiegelt diese Vergleichstherapie nicht die aktuelle klinische Entscheidungssituation bei Patienten in gutem Allgemeinzustand wider. Dort geht es weniger darum, ob Enzalutamid gegeben wird, sondern eher darum, ob es als erstes der jetzt zugelassenen Medikamente oder in welcher Sequenz es eingesetzt wird. Unklar ist auch, ob sich der zunehmende Einsatz der erweiterten antiandrogenen Therapie mit Abirateron beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom vor Docetaxel auf die Wirksamkeit späterer Therapiemaßnahmen auswirkt.

##### **4. 2. Endpunkt Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Enzalutamid führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 4,8 Monaten. Dieser Unterschied ist klinisch relevant. Crossover wird in der Publikation der Zulassungsstudie nicht erwähnt. Aus dem Dossier geht hervor, dass 22 Patienten vom Placebo- in den Enzalutamid-Arm wechselten. Bei dieser niedrigen Zahl ist keine signifikante Beeinflussung des Gesamtergebnisses zu erwarten. Warum die Zahl der Crossover-Patienten in dieser Studie so niedrig liegt, geht aus den Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht hervor.

Eine Berechnung des Zusatznutzens für die Subgruppen von Patienten mit oder ohne viszerale Metastasen können wir nicht nachvollziehen. Die Gruppe der prognostisch ungünstigen Patienten mit viszeralen Metastasen beträgt 23% aller Studienpatienten. Die mittlere Überlebenszeit wurde von 9,5 auf 13,4 Monate verlängert. Das ist klinisch relevant. Die Zulassungsstudie war nicht darauf angelegt, einen Zusatznutzen für Subgruppen zu belegen.

##### **4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate**

Sowohl die biochemische Remissionsrate (siehe Tabelle 1) als auch die signifikante Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens, biochemisch und bildgebend, bestätigen den kausalen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit des Medikamentes und der Verbesserung der Prognose.

##### **4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Für die Erhebung der Lebensqualität wurde der FACT-P Fragebogen verwandt. Er wurde für Patienten mit Prostatakarzinom entwickelt und validiert. Auch hier zeigte sich im

Behandlungsarm eine signifikante Verbesserung gegenüber dem Placebo-Arm. Bei der Verwendung von Daten des FACT-P Fragebogens ergibt sich ein grundsätzliches methodisches Problem. Die Zahl ausgefüllter Fragebögen liegt unter der vom IQWiG gesetzten Qualitätsgrenze von 80%. Entsprechend wurden die Daten nicht in die Bewertung aufgenommen. Im Manual der DGHO haben wir festgelegt, dass die Daten der Fragebögen zur Lebensqualität auch bei einer Rücklaufquote  $\geq 50\%$  berücksichtigt werden [9]. Diese Festlegung ist der Realität geschuldet: Patienten mit fortgeschrittenem Malignom haben am Ende ihres Lebens andere Prioritäten als das Ausfüllen von Fragebögen. Dazu passt, dass die Rücklaufquote der Fragebögen in dem schlechter laufenden Kontrollarm mit 60,4% deutlich niedriger als im Enzalutamid-Arm lag. Die Daten aus den ausgefüllten Fragebögen sind dennoch aussagekräftig.

Eine besondere Belastung bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom stellen die ossären Komplikationen dar. Enzalutamid führt zu einer klinisch relevanten, auch statistisch signifikanten Verbesserung von Parametern wie der Schmerzlinderung und der Verlängerung der Zeit bis zur Schmerzprogression.

Im IQWiG Bericht wurde eine separate Berechnung des Nutzens für die Subgruppe der Patienten mit dem Endpunkt „Zeit bis zum Auftreten skelettbezogener Komplikationen“ nach Alter durchgeführt. In dieser Analyse der Subgruppe einer Subgruppe konnte für die jüngeren Patienten kein Zusatznutzen berechnet werden. Wir halten solche Berechnungen nicht für zielführend. Die Kontrollgruppen sind klein, ein belastbarer medizinischer Hintergrund für die Auftrennung von Patienten bei einer Altersgrenze von 65 Jahren fehlt.

#### **4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen**

Häufiger unter Enzalutamid wurden Hitzewallungen und Kopfschmerzen beobachtet, auch Hypertonie. Insgesamt traten allerdings im Verum- weniger Nebenwirkungen als im Placebo-Arm auf. Die Abbruchrate der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen lag bei 8%, ohne signifikanten Unterschied zum Placebo-Arm.

#### **5. Ausmaß des Zusatznutzens**

Enzalutamid ist hoch wirksam bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bei Krankheitsprogress unter oder nach Chemotherapie mit Docetaxel. Kritische Nebenwirkungen traten bisher nicht auf. Im indirekten Vergleich wirksamer Substanzen in dieser Krankheitssituation sind die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Enzalutamid mit denen von Abirateron oder Cabazitaxel vergleichbar. Die Verträglichkeit ist deutlich besser als die von Cabazitaxel. Sie ist ähnlich oder besser als die Verträglichkeit von Abirateron, auch wegen der fehlenden Notwendigkeit einer Komedikation mit Prednison/Prednisolon.

#### **6. Literatur**

1. 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)

2. AWMF S3 - Leitlinie Prostatakarzinom, Aktualisierung 2013/2014, [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLI\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2011.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf)
3. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al.: EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 2013 Nov 12. [Epub ahead of print] DOI: S0302-2838(13)01199-8. 10.1016/j.eururo.2013.11.002
4. Bokemeyer C et al.: Prostatakarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status März 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/prostatakarzinom>
5. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 364:1995-2005, 2011. PMID: 21612468
6. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. Lancet 376:1147-1154, 2010. PMID: 20888992
7. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 367:1187-1197, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8815
8. Parker S, Nilsson D, Heinrich SI et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369(3):213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
9. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.3.3: 38ff, 2013. [http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf)

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard 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. Schaefer (Urologische Praxis Bonn, Sprecher des Arbeitskreises Prostatakarzinom der DGHO) erstellt.*

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