

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

7. September 2020

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

**Enzalutamid
(Neubewertung nach Fristablauf,
nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)**

veröffentlicht am 15. August 2020

Vorgangsnummer 2020-04-01-D-541

IQWiG Bericht Nr. 955

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
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Die erneute frühe Nutzenbewertung von Enzalutamid bei Patienten mit nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Im ersten Verfahren hatte der G-BA den „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt. Der G-BA hat keine Subpopulationen gebildet. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen auf unterschiedlichen Wegen zu identischen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		pU		IQWiG	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	abwartendes Verhalten, unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Daten entsprechen weitgehend denen der vorherigen Bewertung, neu sind die Daten aus der finalen Analyse zur Gesamtüberlebenszeit mit Datenschnitt vom Dezember 2019 und die Daten der finalen Analyse zur Mortalität vom Mai 2020.
- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem bisherigen Standard und den Empfehlungen der Leitlinien. Allerdings ist inzwischen die Kombination von Androgendeprivation + Androgenrezeptor-Antagonist durch die Zulassung von Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid selbst zu einem neuen Standard in dieser Indikation geworden.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PROSPER, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.401 Patienten. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.
- Enzalutamid + Androgendeprivation (ADT) führt bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und rascher PSA Verdopplungszeit von <10 Monaten gegenüber ADT jetzt – nach ausreichend langer Nachbeobachtungszeit - zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Die Rate unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 liegt im ADT/Enzalutamid-Arm bei 48%, im ADT/Placebo-Arm bei 27%. Bei Korrektur auf die Expositionszeit sind die Unterschiede nicht signifikant. Häufiger unter Enzalutamid wurden vor allem Fatigue, arterielle Hypertonie, Sturzneigung, Beeinträchtigung von Kognition und Gedächtnis, kardiovaskuläre Ereignisse und ischämische Herzerkrankung dokumentiert.
- Häufiger unter Enzalutamid wurden vor allem Fatigue, arterielle Hypertonie, Sturzneigung, Beeinträchtigung von Kognition und Gedächtnis, kardiovaskuläre Ereignisse und ischämische Herzerkrankung dokumentiert.

Mit Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid sind jetzt drei Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren zugelassen. In Kombination mit Androgendeprivation (ADT) bilden sie den neuen Standard bei Patienten mit nichtmetastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und kurzer PSA-Verdopplungszeit.

2. Einleitung

Prostatakrebs ist der häufigste Krebs des Mannes, jährlich werden etwa 60.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern in Deutschland diagnostiziert. Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren [1,

2, 3]. Der interindividuelle Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen Krankheitsbildern ohne Beeinträchtigung von Lebenserwartung und –qualität bis zu akuten Verläufen mit früher, vor allem ossärer Metastasierung.

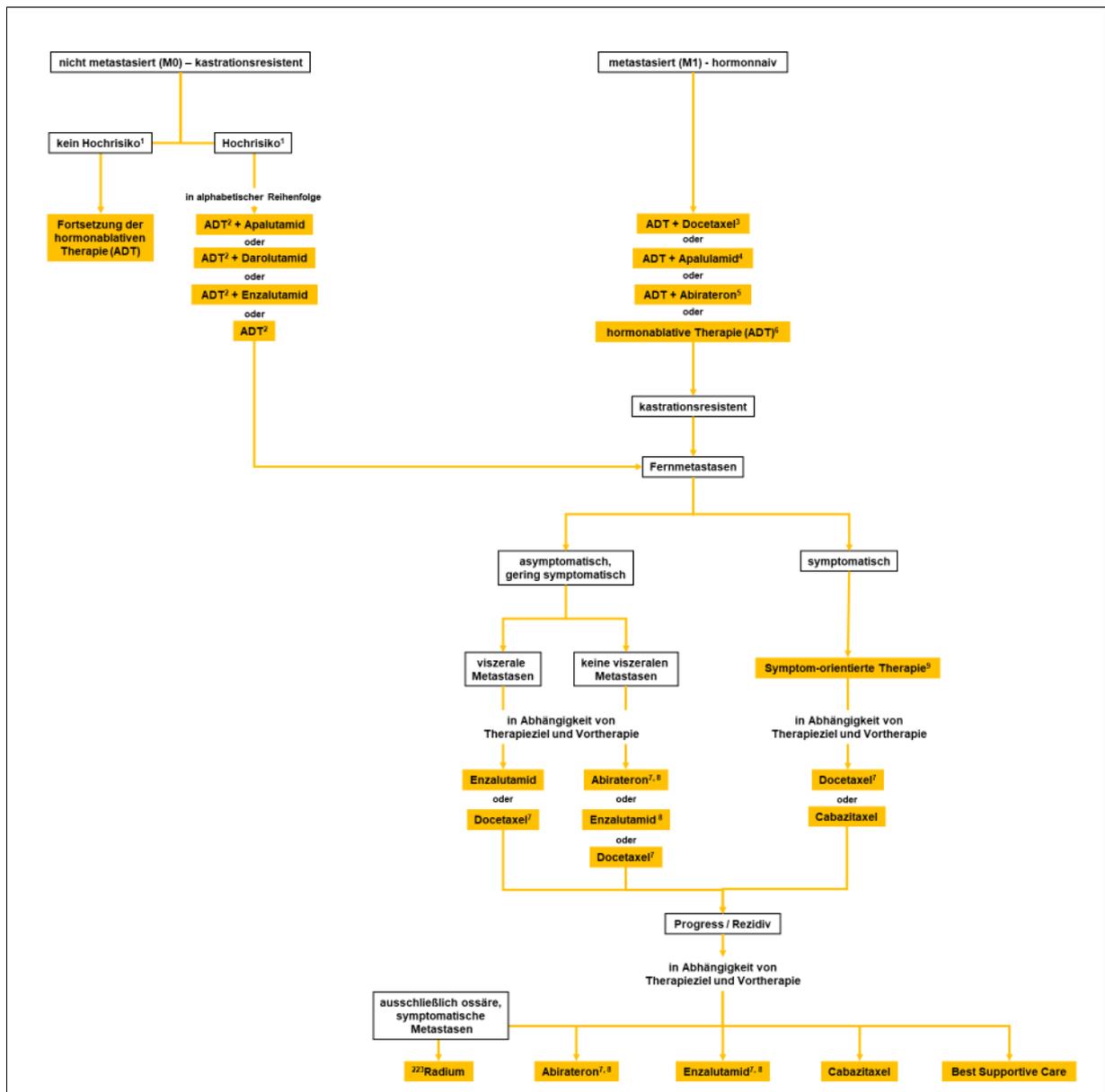
In fast allen Stadien der Erkrankung stehen heute verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Die Auswahl orientiert sich an individuellen Risikofaktoren, Komorbidität und den Präferenzen des Patienten. In lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, in fortgeschrittenen Stadien palliativ mit dem Ziel der Lebensverlängerung bei guter Lebensqualität.

Das Prostatakarzinom ist primär hormonempfindlich. Die antihormonelle oder hormonablative Therapie kann mit dem Effekt einer Kastration (Orchiektomie, LHRH-Analoga, GnRH-Blocker) durchgeführt werden.

3. Stand des Wissens

Die Therapie des metastasierten (M1) und des nicht-metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Ein Therapie-Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten und des metastasierten Prostatakarzinoms (M1)



¹ Hochrisiko beim nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom: PSA Verdopplungszeit ≤ 10 Monate;

² ADT – hormonablativen Therapie

³ ECOG ≤ 1 , 6 Zyklen

⁴ ECOG ≤ 1 , Therapie bis zum Progress

⁵ ECOG ≤ 1 , in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Therapie bis zum Progress

⁶ reduzierter AZ, Kontraindikationen gegen Kombinationstherapien

⁷ die Wirksamkeit nach Einsatz dieses Arzneimittels in einer früheren Therapielinie ist nicht gesichert

⁸ die Sequenz Enzalutamid \rightarrow Abirateron wird beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom nicht empfohlen

⁹ dazu gehören u. a. optimale Schmerztherapie und ggf. lokale Therapiemaßnahmen

Zur Definition des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms gehören [2, 3]:

- Therapie mit einem GnRH-Agonisten, einem GnRH-Antagonisten oder Zustand nach bilateraler Orchiektomie und
- PSA-Anstieg in drei aufeinanderfolgenden Analysen in mindestens einwöchigem Abstand und
 - o PSA-Wert ≥ 2 ng/ml oder
 - o Nachweis des radiologischen Progresses (nach Definition der Prostate Cancer Working

Group) und

- Testosteronspiegel <50 ng/dl.

In den Fokus ist in den letzten Jahren die Gruppe der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom auf der Basis eines PSA-Anstiegs, aber ohne bildgebenden Nachweis von Metastasen gerückt. Diese Patientengruppe ist heterogen.

Frühere Studien hatten sich auf die Verhinderung oder die Verzögerung des Auftretens ossärer Metastasen mithilfe von Bisphosphonaten, des RANKL-Antikörpers Denosumab oder anderer Substanzen konzentriert, aber ihre Ziele nicht oder nicht in ausreichendem Maße erreicht.

Drei aktuelle Studien haben die Wirkung von nichtsteroidalen Antiandrogenen auf den bildgebenden Nachweis von Metastasen bei Hochrisiko-Patienten in dieser Krankheitssituation untersucht. Hochrisiko wurde in den drei Zulassungsstudien zu Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid definiert als eine PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.

Tabelle 2: Therapie des nicht metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MFÜ ² (HR ³)	ÜLZ ⁴ (HR ³)
PROSPER Hussain, 2017 [4] Sternberg, 2020 [5] Dossier	kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Enzalutamid	1401	14,7 vs 36,6 ⁶ 0,29 ⁷ p < 0,001	56,3 vs 67,0 0,73 p = 0,0011
SPARTAN Smith, 2018 [6] Small, 2020 [7] Dossier	kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Apalutamid	1207	16,2 vs 40,5 0,28 ⁷ p < 0,001	59,9 vs 73,9 0,784 p = 0,0161
ARAMIS Fizazi, 2019 [8] Fizazi, 2020 [9] Dossier	kastrationsresistent, M0 PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate	ADT ⁵	ADT + Darolutamid	1509	18,4 vs 40,4 0,41 ⁷ p \leq 0,001	n.e. vs n.e. 0,69 p = 0,003

¹ N - Anzahl Patienten; ² MFÜ – Überleben ohne bildgebend nachgewiesene Metastasen, in Monaten; ³ HR - Hazard Ratio; ⁴ ÜLZ – Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁵ ADT – Androgendepivation; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n.v. – nicht verfügbar, ⁹ n.e. nicht erreicht; ¹⁰ radiologisches progressionsfreies Überleben;

Diese Daten haben im Oktober 2018 zur Zulassung von Enzalutamid, im Januar 2019 zur Zulassung von Apalutamid und im März 2020 zur Zulassung von Darolutamid in dieser Indikation geführt.

4. Dossier und Bewertung von Enzalutamid

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat ein beobachtendes Verhalten unter Fortsetzung der Androgendepivation als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entsprach dem Stand des Wissens und den Empfehlungen der Leitlinien zum Zeitpunkt der Studienplanung und der ersten frühen Nutzenbewertung in dieser Indikation [2, 3]. Inzwischen haben sich die Androgenrezeptor-Antagonisten selbst als Standard etabliert, s. Abbildung 1.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist PROSPER, eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurden 2:1 zugunsten des Verum-Arms randomisiert. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Das mediane Alter lag bei 74 Jahren. Die Daten der vorherigen Nutzenbewertung wurden jetzt durch Daten der finalen Analyse der Gesamtüberlebenszeit mit Datenschnitt vom 15. Oktober 2019 ergänzt.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [4, 5].

Nach Erreichen des primären Studienendpunktes wurde die Studie für alle Patienten entblindet und ging in eine Open-Label-Periode über. Innerhalb dieser Periode erhielten alle geeigneten Patienten Enzalutamid nach Ermessen des Prüfarztes. Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts waren 87 Patienten aus dem Kontroll- in den Enzalutamid-Arm gewechselt.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, war aber nicht primärer Studienpunkt von PROSPER. Bei der finalen Analyse wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit um 10,7 Monate verlängert (**67,0** vs **56,3** Monate), HR 0,73. Der Switch von 87 Patienten (18,6%) aus dem Kontroll- in den Enzalutamid-Arm kann zu einer Unterschätzung des Einflusses von Enzalutamid auf die Gesamtüberlebenszeit führen.

Die Analyse des Einflusses von Crossover wurde mittels des Rank Preserving Structure Failure Time Model (RPSFTM) durchgeführt, und bestätigt den signifikanten Einfluss von Enzalutamid auf die Gesamtüberlebenszeit.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Metastasenfreies Überleben

Das radiologisch erfasste, metastasenfrees Überleben war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Bildgebung wurde alle 16 Wochen durchgeführt. Enzalutamid führte zu einer deutlichen Verzögerung des Auftretens bildgebend nachweisbarer Metastasen mit einer medianen metastasenfrees Überlebenszeit von **36,6** vs **14,7** Monaten, Hazard Ratio 0,29. Das aktuelle Dossier enthält keine Daten zu diesem Endpunkt.

4. 3. 2. 2. PSA Ansprechen

Das aktuelle Dossier enthält keine Daten zu diesem Endpunkt.

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

Daten zur Lebensqualität und zu Patient-Reported-Outcome wurden mittels der krankheitsbezogenen Fragebögen FACT-P und EQ-5D-3L erhoben. Das aktuelle Dossier enthält keine Daten zu diesem Endpunkt.

Im Dossier werden Daten zur Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (HR 0,30; $p < 0,0001$) und der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Therapie (HR 0,54; $p < 0,0001$) präsentiert.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag im ADT/Enzalutamid-Arm bei 48%, im ADT/Placebo-Arm bei 27%. Bei Korrektur auf die Expositionszeit waren die Unterschiede nicht signifikant (17% versus 20%). Häufiger unter Enzalutamid als im Kontrollarm traten auf (alle Schweregrade): Fatigue (46%), muskuloskelettale Ereignisse (34%), Hypertonie (18%), Stürze (18%), Beeinträchtigung von Kognition und Gedächtnis (8%), kardiovaskuläre Ereignisse (6%), ischämische Herzerkrankung (6%) und Zweitneoplasien (5%). Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Enzalutamid-Arm bei 17% versus 9% im Placebo-Arm.

Ein signifikanter Unterschied bei den schweren UEs bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege ist wahrscheinlich eher auf den Rückgang von Symptomen im Urogenitaltrakt zurückzuführen.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die klinische Bewertung der schweren UEs bei Erkrankungen der Nieren und Harnwege wurde gegenüber dem ersten Verfahren inhaltlich korrigiert. Der Vorschlag für einen beträchtlichen Zusatznutzen beruht jetzt vor allem auf der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.

Die Erstellung des Berichtes erfolgte ohne externe Sachverständige.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Prostatakarzinom-Patienten mit Anstieg des PSA unter suffizienter Androgendeprivation bilden eine heterogene Gruppe. Das klinische Bild reicht von initialer klinischer Symptomatik (z. B. Schmerzen) mit synchronem Nachweis bildgebender Metastasen über einen verzögerten Nachweis bildgebender Metastasen bis zu lang protrahierten Verläufen mit ausschließlicher „PSA-Krankheit“. Ungünstige prognostische Faktoren sind [10, 11]

- kurzes Intervall zwischen radikaler Prostatektomie und biochemischem Progress
- Gleason Score ≥ 8
- PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.

Inzwischen liegen Daten großer randomisierter Studien zu drei Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom vor: Apalutamid, Darolutamid und Enzalutamid. Damit wurde formal eine neue Indikation geschaffen. Als Parameter für ein hohes Progressionsrisiko wurde in allen drei Zulassungsstudien eine PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate gewählt.

Die Ergebnisse der drei Substanzen sind vergleichbar. Daten aus einem Head-to-Head-Vergleich liegen nicht vor. In allen drei Zulassungsstudien wurde der PSA-Wert rasch gesenkt und das metastasenfrem Überleben signifikant verlängert. Nach ausreichend langer Nachbeobachtungszeit wurde jetzt auch die Gesamtüberlebenszeit signifikant verlängert, auch hier sind die Daten der drei Substanzen vergleichbar.

Gegen den Gewinn an Überlebenszeit durch Enzalutamid, und die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie einschl. zytotoxischer Therapie sind die Nebenwirkungen abzuwägen. Diese sind in dieser Altersgruppe relevant (Fatigue, Fallneigung, Hypertonie, kardiovaskuläre Ereignisse). In Abhängigkeit von der Komorbidität dieser älteren Patientengruppe zeichnet sich hier eine Gruppe von Patienten ab, die möglicherweise nicht für eine Therapie mit Enzalutamid geeignet sind.

Androgendeprivation plus Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibitoren sind der neue Standard beim nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom mit einer PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und -mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Verfügbar über: <http://www.gekid.de>

2. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, 2018. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2016-12.pdf
3. Parker C, Castro E, Fizazi K et al.: Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Clinical Ann Oncol Jun 25:S0923-7534(20)39898-7, 2020. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.06.011](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011)
4. Hussain MR, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 378:2465-2474, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1800536](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536)
5. Sternberg C, Fizazi K, Saad F et al.: Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 382:2197-2206, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2003892](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2003892)
6. Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al.: Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N Engl J Med 378:1408-1418, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1715546](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546)
7. Small EJ, Saad F, Chowdhury S et al.: Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol 38, Issue 15 suppl, Abstract 55516, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5516
8. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al.: Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019, Feb 14. DOI: [10.1056/NEJMoa1815671](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671)
9. Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al.: Overall Survival (OS) Results of Phase III ARAMIS Study of Darolutamide (DARO) Added to Androgen Deprivation Therapy (ADT) for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC). JCO 38:15 (Suppl.) Abstract 5514 https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5514
10. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA, 281:1591-1597, 1999. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10235151>
11. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al.: Natural history of rising serum prostate specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J Clin Oncol 23: 2918-2925, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.01.529](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.529)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Carsten Bokemeyer (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg), Prof. Dr. Marc-Oliver Grimm (Universitätsklinikum Jena, Urologische Klinik und Poliklinik, Jena) und Prof. Dr. Axel Heidenreich (Universitätsklinikum Köln, Klinik für Urologie, Köln) und Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.

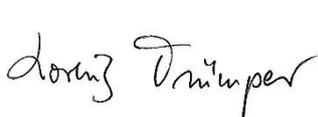
Mit freundlichen Grüßen

für die Deutsche Gesellschaft für Urologie



Prof. Dr. med. Marc-Oliver Grimm
Mitglied des Vorstands

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper



Prof. Dr. med. Hermann Einsele



Prof. Dr. med. Maïke de Wit



PD Dr. med. Ingo Tamm

Geschäftsführender Vorsitzender

Vorsitzender

Mitglied im Vorstand

Mitglied im Vorstand