



IQWiG-Berichte – Nr. 1194

Enzalutamid (Prostatakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-77

Version: 1.0

Stand: 30.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-77

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Charlotte Hecker
- Simone Johner
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Ulrike Lampert
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Enzalutamid, Prostatumoren, Nutzenbewertung, NCT02677896, NCT00268476

Keywords

Enzalutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02677896, NCT00268476

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	16
2.3.2 Studiencharakteristika	17
2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich	31
2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	34
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	35
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	37
2.4.3 Ergebnisse	39
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	44
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	45
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	47
3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	49
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	49
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	49
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	49
3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation	49
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	50
3.2.1 Behandlungsdauer	51
3.2.2 Verbrauch	51

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	52
3.2.6	Versorgungsanteile.....	52
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	53
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	53
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	54
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	55
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
5	Literatur	58
Anhang A	Suchstrategien.....	63
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven	65
Anhang C	Ergänzende Darstellung des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse.....	68
Anhang D	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	70
Anhang E	Folgetherapien	78

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enzalutamid	3
Tabelle 3: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Enzalutamid	10
Tabelle 5: Studienpool– RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	27
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	30
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT.....	34
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon +ADT	36
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	38
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	40
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	46
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT.....	47
Tabelle 17: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	48
Tabelle 18: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	53
Tabelle 19: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	54
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr.....	55
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	68
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARCHES)	71
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARCHES)	73

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARCHES)	73
Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)	74
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)	76
Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)	77
Tabelle 28: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 % der Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARCHES, Gesamtpopulation)	78
Tabelle 29: Angaben zu Folgetherapien – direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)	79

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Enzalutamid + ADT und Docetaxel + Prednisolon + ADT	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 14.10.2018).....	65
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)	65
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 14.10.2018).....	66
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018).....	66
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 14.10.2018)	67
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)	67
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 14.10.2018)	69
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018).....	69

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAB	maximale Androgenblockade
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
NSAA	nicht steroidales Antiandrogen
PFS	progressionsfreies Überleben
PSA	prostataspezifisches Antigen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-PR25	Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 Items
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
rPFS	radiografisches progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO-PS	World Health Organization-Performance Status
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enzalutamid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.05.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer/eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Enzalutamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.05.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: 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 \geq 70 %): konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder^d ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 zweckmäßige Vergleichstherapien 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 zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: Weltgesundheitsorganisation-Performance Status</p>	

Die auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten Patientenpopulationen in Tabelle 2 überlappen sich teilweise. Die Schnittmenge dieser sich überlappenden Patientenpopulationen umfasst Patienten mit mHSPC mit folgenden Krankheitscharakteristika:

- guter Allgemeinzustand (nach ECOG- Performance Status (PS) / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)
- Hochrisiko-Prostatakarzinom
- neu diagnostiziertem Prostatakarzinom

Nur für die Patienten dieser Schnittmenge gelten beide aufgeführten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU weicht von der durch den G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er für beide Patientenpopulationen jeweils nicht nur die ADT, sondern auch die Kombination der ADT mit nicht steroidalen Antiandrogenen (NSAA) – im Sinne einer maximalen Androgenblockade (MAB) – von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sieht. Zusätzlich erweitert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option einer alleinigen konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast. Diese Erweiterungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

Der pU legt in Modul 4 A sowohl einen direkten als auch einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Enzalutamid + ADT vor. Der Studienpool des pU umfasst folgende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs):

- 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 CHARTED: Docetaxel + ADT \pm NSAA vs. ADT \pm NSAA
 - Studie STAMPEDE: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT

Die vom pU sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich vorgelegte Studie ENZAMET und die im indirekten Vergleich vorgelegte Studie CHARTED sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid nicht geeignet. Dies ist zum einen in der fehlenden Umsetzung

der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination der ADT mit NSAA) im direkten Vergleich bzw. für die Kante der Vergleichstherapie im indirekten Vergleich begründet. Zum anderen liegt eine unzureichende Ähnlichkeit des Brückenkomparators (ADT + NSAA in den Studien ENZAMET und CHAARTED) im Vergleich zu den Studien ARCHES und STAMPEDE (ADT allein) vor.

Aus den vom pU vorgelegten Daten werden lediglich die Studien ARCHES und STAMPEDE im indirekten Vergleich zur Bewertung von Enzalutamid + ADT herangezogen.

Studie ARCHES (Studie mit Enzalutamid + ADT)

Die Studie ARCHES ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit ADT verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit mHSPC.

Insgesamt wurden 1150 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. 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 536 Patienten im Enzalutamid + ADT-Arm und 531 Patienten im Placebo + ADT-Arm. Alle Patienten in der relevanten Teilpopulation weisen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf.

Die Einnahme von Enzalutamid erfolgte nach den Vorgaben der Fachinformation. Die ADT-Behandlung konnte in beiden Studienarmen chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen.

Die Studie ARCHES wurde 2016 begonnen und ist noch laufend.

Studie STAMPEDE (Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT)

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstoffe (insgesamt 12 Arme) bei fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom.

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten in der Studie wiesen unabhängig vom Status der Metastasierung ein hormonsensitives Prostatakarzinom auf. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß der Zulassung von Enzalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant. Diese Teilpopulation umfasst insgesamt 1086 Patienten, 362 Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm und 724 Patienten im ADT-Arm.

Die Behandlung mit Docetaxel im Interventionsarm der Studie STAMPEDE entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Docetaxel in der vorliegenden Indikation. Die ADT-Behandlung konnte in beiden Studienarmen chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen.

Begonnen wurde die Studie STAMPEDE im Jahr 2005 und ist noch laufend.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

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. Auf Ebene des Endpunkts skelettbezogene Ereignisse liegen allerdings Unterschiede vor, sodass für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wird.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für beide Studien ergibt sich für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), ergibt sich jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial.

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Enzalutamid + ADT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Aufgrund der endpunktbezogen nicht hinreichenden Ähnlichkeit beider Studien, liegen für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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.

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

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs jeweils 1 Studie (ARCHES bzw. STAMPEDE) mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst nicht erfüllt. Für diesen Endpunkt zeigt sich aber sowohl in der Studie STAMPEDE als auch im adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo + ADT bzw. ADT jeweils eine sehr große Effektschätzung. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der Vorteil im adjustierten indirekten Vergleich durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in den Studien ARCHES und STAMPEDE eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können. Daher ist in der vorliegenden Situation die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT möglich.

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt in den Studien ARCHES und STAMPEDE ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Damit ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) 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.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen 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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Enzalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ausschließlich ein positiver Effekt für Enzalutamid + ADT in der Kategorie Nebenwirkungen. Der Vorteil für den Endpunkt SUE wird durch keinen Nachteil infrage gestellt. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und für spezifische UEs liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mHSPC und einem guten Allgemeinzustand einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enzalutamid in Kombination mit ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon in Kombination mit ADT.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Enzalutamid.

Tabelle 3: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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^d in Kombination mit Docetaxel^e mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder^f ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. In die Studie ARCHES wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. In der Studie STAMPEDE war der Einschluss von Patienten mit WHO-PS 2 erlaubt. Überwiegend wiesen die Patienten jedoch einen WHO-PS von 0 auf. Genaue Angaben zur Anzahl der Patienten mit WHO-PS 2 liegen nicht vor. Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich daher auf Patienten mit mHSPC in einem guten Allgemeinzustand (nach ECOG- / WHO-PS 0 bis 1).</p> <p>c. Patienten mit Hirnmetastasen waren in den Studien ARCHES und STAMPEDE ausgeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patienten mit Hirnmetastasen übertragen werden können.</p> <p>d. 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.</p> <p>e. 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.</p> <p>f. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednison oder Prednisolon + ADT sowie Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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 zweckmäßige Vergleichstherapien 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 zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: Weltgesundheitsorganisation-Performance Status</p>	

Die auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten Patientenpopulationen in Tabelle 4 überlappen sich teilweise. Die Schnittmenge dieser sich überlappenden Patientenpopulationen umfasst Patienten mit mHSPC, für die alle folgenden Krankheitscharakteristika zutreffen:

- guter Allgemeinzustand (nach ECOG- Performance Status (PS) / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index ≥ 70 %)
- Hochrisiko-Prostatakarzinom
- neu diagnostiziertes Prostatakarzinom

Nur für die Patienten dieser Schnittmenge gelten beide aufgeführten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU weicht von der durch den G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er für beide Patientenpopulationen jeweils nicht nur die ADT, sondern auch die Kombination der ADT mit nicht steroidalen Antiandrogenen (NSAA) – im Sinne einer maximalen Androgenblockade (MAB) – von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sieht. Zusätzlich erweitert der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option einer alleinigen konventionellen ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast. Diese Erweiterungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht sachgerecht. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt erläutert. Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Abweichung des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA

Maximale Androgenblockade

Der pU beschreibt, dass Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Möglichkeit einer Kombination der ADT mit einem NSAA – im Sinne einer MAB – angeboten werden kann und dies in der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen sei. Der pU begründet dies unter anderem damit, dass die MAB sowohl in der deutschen S3-Leitlinie als auch in internationalen Leitlinien als Therapieoption genannt werde [3,4] und auch im Versorgungsalltag in Deutschland 6-18 % der mHSPC Patienten eine solche MAB erhielten. Der Begründung des pU wird nicht gefolgt. Von einer MAB wird in den Leitlinien aufgrund fehlender Evidenz zur Wirksamkeit und des Nebenwirkungsprofils entweder gänzlich abgeraten oder es werden nur deutlich abgeschwächte Empfehlungen im Vergleich zur ADT mittels Orchiektomie bzw. GnRH-Analogen ausgesprochen [3-6]. Auch der G-BA hat sich im Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend geäußert [7]. Die Auswirkungen der Abweichung von der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf den Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung werden in Abschnitt 2.3 beschrieben.

Patienten mit niedriger Tumorlast

Der pU ergänzt die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA des Weiteren um die alleinige ADT, ggf. in Kombination mit einem NSAA, für Patienten mit mHSPC und niedriger Tumorlast, was einer Teilmenge von der vom G-BA festgelegten Patientenpopulationen entspräche. Der pU begründet diese Erweiterung damit, dass für mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast keine eindeutige Evidenz existiere, die eine Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von Docetaxel zur ADT hinsichtlich des Gesamtüberlebens belege. Dies spiegele sich auch in den nach der Tumorlast differenzierten Empfehlungen aktueller Leitlinien wider [3], in welchen die Empfehlung für Docetaxel bei Patienten mit niedriger Tumorlast deutlich abgeschwächt sei. Der Begründung des pU wird nicht gefolgt. Es ist zwar korrekt, dass die aktualisierte S3-Leitlinie eine konkrete Unterscheidung der Patienten nach Tumorlast vornimmt. Eine alleinige Therapie mit ADT für Patienten mit mHSPC in gutem Allgemeinzustand und mit niedriger Tumorlast ist in den Empfehlungen der aktualisierten S3-

Leitlinie jedoch nicht enthalten [3]. Vielmehr wird in der Leitlinie beschrieben, dass für Patienten mit niedriger Tumorlast widersprüchliche Daten vorliegen. Während in einigen Studien bzw. Metaanalysen kein Einfluss des „Metastasen-Volumens“ auf die Wirksamkeit der frühen Chemohormontherapie gesehen wird, könne in anderen Auswertungen kein Vorteil für Patienten mit niedriger Tumorlast nachgewiesen werden. Angesichts der mittlerweile zahlreich verfügbaren Therapiealternativen und des Toxizitätsprofils der Chemohormontherapie gegenüber einer kombinierten Hormontherapie wurde die Empfehlung für eine Low Volume Metastasierung abgeschwächt. Auch der G-BA geht bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie davon aus, dass für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Kombinationstherapie regelhaft infrage kommt. Dem Vorgehen des pU, die zweckmäßige Vergleichstherapie um die Option einer alleinigen ADT (ggf. in Kombination mit NSAA) zu erweitern, wird daher nicht gefolgt und die vom pU in Modul 3 B und Modul 4 B separat betrachtete Fragestellung ist entsprechend nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Enzalutamid (Stand zum 01.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Enzalutamid (letzte Suche am 01.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Enzalutamid (letzte Suche am 01.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Enzalutamid (letzte Suche am 01.04.2021)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 01.04.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Enzalutamid (letzte Suche am 07.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A
- fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 30.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU

Der pU legt in Modul 4 A sowohl einen direkten als auch einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Enzalutamid + ADT vor. Der Studienpool des pU umfasst folgende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs):

- 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

Die vom pU sowohl im direkten als auch im indirekten Vergleich vorgelegte Studie ENZAMET und die im indirekten Vergleich vorgelegte Studie CHAARTED sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid nicht geeignet. Dies ist zum einen in der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Kombination der ADT mit NSAA) und zum anderen in der unzureichenden Ähnlichkeit des Brückenkomparators (ADT allein vs. ADT + NSAA) begründet und wird im Folgenden erläutert.

Studie ENZAMET (Studie mit Enzalutamid + ADT)

Die Studie ENZAMET [8] ist eine offene RCT, in der Enzalutamid + ADT mit NSAA (Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid) + ADT bei Patienten mit mHSPC verglichen wird. In beiden Studienarmen war eine begleitende Behandlung mit Docetaxel über maximal 6 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.

Insgesamt wurden 1125 Patienten 1:1 in die Studie randomisiert, 563 Patienten in den Interventions-Arm und 562 Patienten in den Vergleichsarm.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, weitere Endpunkte sind klinisches bzw. biochemisches progressionsfreies Überleben (PFS), Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

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).

Für den indirekten Vergleich von Enzalutamid zieht der pU von beiden Behandlungsarmen jeweils die Teilpopulation heran, die keine begleitende Behandlung mit Docetaxel erhalten hatten (N = 309 im Interventionsarm und N = 313 im Vergleichsarm).

Direkter Vergleich: Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation als eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie die konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel festgelegt. Explizit nicht von der ADT umfasst ist hierbei die Kombination mit NSAA (siehe Ausführungen in Abschnitt 2.2). Die im Vergleichsarm der Studie ENZAMET eingesetzte Therapie mit NSAA + ADT bildet somit nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab, und die Studie ENZAMET ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Darüber hinaus zieht der pU für den vorgelegten Vergleich verschiedene Teilpopulationen je Studienarm und damit zwischen den Behandlungsgruppen disjunkte Strata der Studie ENZAMET heran. Somit handelt es sich nicht mehr um einen randomisierten Vergleich der Behandlungen. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

Indirekter Vergleich: Ähnlichkeit im Brückenkomparator nicht gegeben

Der pU schließt die Studie ENZAMET des Weiteren im indirekten Vergleich aufseiten der Intervention ein, der Vergleichsarm (ADT + NSAA) stellt den Brückenkomparator dar. Aus den anderen im indirekten Vergleich relevanten eingeschlossenen Studien (ARCHES und STAMPEDE, zur Studie CHARTED siehe unten) ergibt sich jedoch der Brückenkomparator ADT allein. Wie in Abschnitt 2.2 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben, ist die alleinige ADT klar von einer Kombination der ADT mit NSAA, im Sinne einer maximalen Androgenblockade, abzugrenzen. Eine ausreichende Ähnlichkeit der Vergleichsarme der Studien im Brückenkomparator ist somit nicht anzunehmen. Die Studie ENZAMET wird somit abweichend vom Vorgehen des pU nicht für den indirekten Vergleich herangezogen.

Studie CHARTED (Studie mit Docetaxel + ADT, vom pU für den indirekten Vergleich eingeschlossen)

Die Studie CHARTED [9-12] ist eine offene RCT zum Vergleich von Docetaxel + ADT mit einer Behandlung mit ADT bei Patienten mit mHSPC. 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 .

Insgesamt wurden 790 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studie randomisiert, 397 Patienten in den Interventionsarm Docetaxel + ADT \pm NSAA und 393 Patienten in den Vergleichsarm ADT \pm NSAA.

Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben definiert. Weitere Endpunkte waren die Zeit bis zur klinischen Progression, Zeit bis zum kastrationsresistentem Prostatakarzinom, Morbidität, sowie die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und UEs.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 [12]. Wie bereits für die Studie ENZAMET beschrieben, entspricht dies nicht der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die in der Studie CHAARTED eingesetzte Therapie bildet daher für einen relevanten Teil der Studienpopulation nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Subgruppenanalysen für die Teilpopulation, die keine MAB erhalten haben, liegen nicht vor. Die Studie CHAARTED wird daher abweichend vom Vorgehen des pU nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Zusammenfassung

Aus den vom pU vorgelegten Daten werden lediglich die Studien ARCHES und STAMPEDE im indirekten Vergleich zur Bewertung von Enzalutamid + ADT herangezogen.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool– RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT						
9785-CL-0335 (ARCHES ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [13,14]	ja [15-17]
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT						
STAMPEDE	nein	nein	ja	nein	ja [18-20]	ja [21-27]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Zugriff auf den Studienbericht in Modul 5 des Dossiers. ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt nicht mit dem des pU überein (siehe Abschnitt 2.3).

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

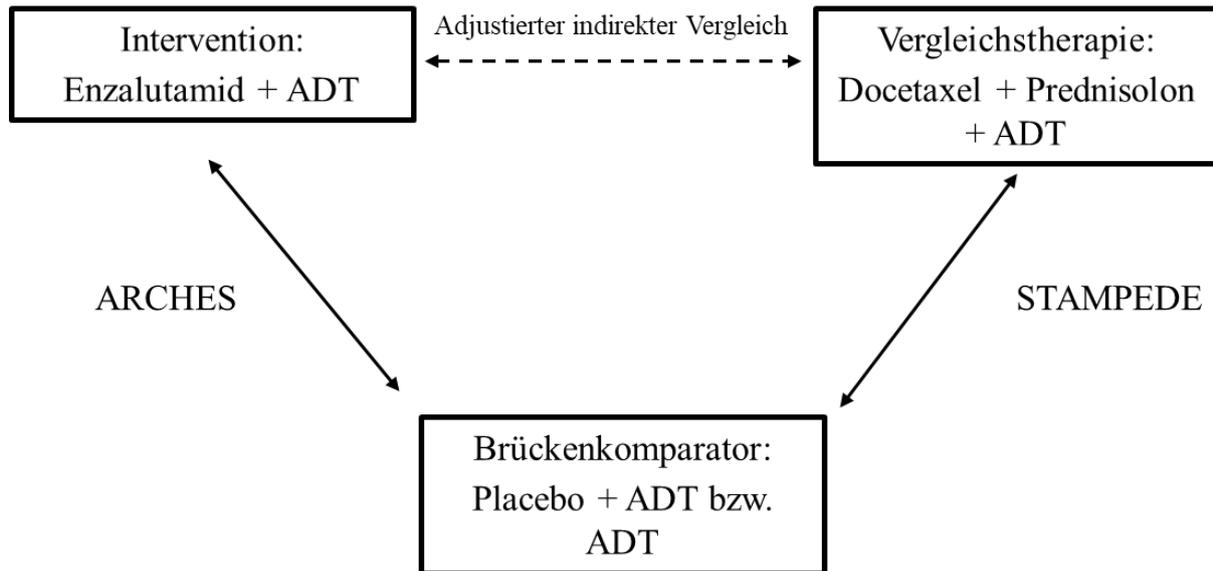


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Enzalutamid + ADT und Docetaxel + Prednisolon + ADT

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT						
ARCHES	RCT, doppel- blind, parallel	erwachsene Patienten mit metastasiertem ^b hormon- sensitivem Prostatakarzinom, mit ECOG-PS 0 oder 1	Enzalutamid + ADT (N = 574) Placebo + ADT (N = 576) davon relevante Teilpopulation ^c : Enzalutamid + ADT (n = 536) Placebo + ADT (n = 531)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis zum Auftreten von intolerablen UE, radiografischer Krankheitsprogression, Beginn einer neuen Krebstherapie, Abbruch der ADT und Testosteronwert > 50 ng/dl, Lost to Follow-up oder Rücknahme der Einwilligung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, finaler Überlebensanalyse, Studienende, Rücknahme der Einwilligung	204 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Neuseeland, Niederlande, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Taiwan, USA, Vereinigtes Königreich 03/2016–laufend Datenschnitte: 14.10.2018 31.01.2019	primär: rPFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT						
STAMPEDE	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit Prostatakarzinom, für die eine langfristige ADT geplant ist, mit WHO-PS 0 bis 2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit neu diagnostizierter, metastasierter oder lymphknotenpositiver Erkrankung, oder ▪ mit Hochrisiko-, lokal fortgeschrittener, nicht metastasierter Erkrankung, die mit Radiotherapie behandelt werden sollten, oder ▪ mit rezidivierter, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung, die mit Radiotherapie oder Operation vorbehandelt ist 	für die Bewertung relevante Arme ^d : Docetaxel + Prednisolon + ADT (N = 592) ADT (N = 1184) davon relevante Teilpopulation ^e : Docetaxel + Prednisolon + ADT (n = 362) ADT (n = 724)	Screening: bis zu 8 Wochen Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Entscheidung des Arztes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel: maximal 6 Zyklen ▪ ADT: k. A. Beobachtung: bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung	Insgesamt 116 Zentren in Großbritannien und Schweiz ^f Gesamtstudie: 09/2005–laufend Relevante Studienarme: k. A. Datenschnitt (Gesamtüberleben): 13.07.2018	primär: Gesamt- überleben, Überleben ohne Therapieversagen sekundär: Morbidity, gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patienten mit Gehirnmetastasen oder Krankheitsausbreitung ausschließlich auf Beckenlymphknoten waren ausgeschlossen.</p> <p>c. Patienten mit bestätigter Metastasierung basierend auf einem unabhängigen zentralen Review bei Screening zu Studienbeginn</p> <p>d. In der Studie STAMPEDE wurde ein Vergleichsarm (Arm A) und verschiedenen Interventionsarme untersucht. Für die vorliegende Bewertung ist der Vergleich zwischen Arm A (ADT) und Arm C (Docetaxel + ADT) relevant.</p> <p>e. Patienten mit metastasiertem (M1) Prostatakarzinom</p> <p>f. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Zentren Patienten in den 2 relevanten Studienarmen eingeschlossen haben.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angabe; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: radiografisches progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		
ARCHES	Enzalutamid 160 mg/Tag (4-mal 40 mg Kapseln) + ADT ^a	Placebo 4 Kapseln/Tag + ADT ^a
Therapieanpassung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enzalutamid / Placebo: Therapieunterbrechung und Dosisanpassung bei Toxizität Grad ≥ 3 oder bei Symptomen eines PRES erlaubt ▪ ADT: keine Anpassung; bei Abbruch der ADT und einem Testosteronwert > 50 ng/dl musste die Behandlung beendet werden 		
Erlaubte Vorbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 3 Monate ADT^{a, b} (\pm antiandrogene Begleitmedikation) vor Randomisierung ▪ palliative Strahlen- oder chirurgische Therapie zur Symptombehandlung der metastasierten Erkrankung ≥ 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Docetaxel: ≤ 6 Zyklen, ≤ 2 Monate vor Randomisierung^b und ≤ 6 Monate ADT^{a, b} (\pm antiandrogene Begleitmedikation) vor Randomisierung ▪ neoadjuvante / adjuvante ADT Therapie: > 9 Monate vor Randomisierung 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 4 Wochen vor Randomisierung und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 5α-Reduktase-Inhibitoren (Finasterid, Dutasterid) ▫ Östrogen-, Cyproteronacetat- oder Androgenbehandlung ▫ systemische Glukokortikoid-Therapie mit ≥ 10 mg/Tag Prednison oder Äquivalent zur Behandlung des Prostatakarzinoms ▫ phytopharmazeutische Behandlung mit bekannter gegen Prostatakarzinom gerichteter Wirkung und / oder bekanntem Effekt, den PSA-Wert zu senken ▪ größerer chirurgischer Eingriff ≤ 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Prüfsubstanzen (z. B. Enzalutamid), welche den Androgenrezeptor oder die Androgensynthese hemmen ▪ Biologika mit antitumoraler Wirkung gegen das Prostatakarzinom während der Studie 		
Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonate und Denosumab, bei stabiler Dosierung (2 Wochen) vor Randomisierung und während der Studie oder zur Osteoporose-Behandlung ▪ Schmerztherapie ▪ palliative Strahlentherapie ▪ palliative chirurgische Eingriffe zur Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen ▪ Hormontherapie zur Behandlung von Nebenwirkungen der GnRH-Analoga ▪ Flutamid, Bicalutamid oder Nilutamid zur Therapie der Flare-Reaktion^c bei Behandlung mit GnRH-Agonisten 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompparator
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT		
STAMPEDE	Docetaxel 75 mg/m ² KOF i. v. am Tag 1 eines Zyklus (maximal 6 Zyklen à 21 Tage) + ADT ^{a, d} + Prednisolon 5 mg 2-mal täglich + Dexamethason jeweils vor und nach der Infusion	ADT ^{a, d}
<u>Therapieanpassung:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADT: k. A. ▪ Docetaxel: 2 Dosisreduktionen bis auf 45 mg/m² KOF wegen Toxizität erlaubt 		
Erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 3 Monate vorherige ADT^a, mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen (diese mussten 14 Wochen vor Randomisierung gestartet sein) 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie, Operation innerhalb 4 Wochen vor Studieneinschluss ▪ Langzeit-Hormontherapie ▪ systemische Therapie (mit Ausnahme der unten genannten Therapien) 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ jede Behandlung, die der Prüfarzt als angemessen findet (z. B. NSAIDs, Bisphosphonate, Vitamine) ▪ Antiandrogene zur Therapie der Flare-Reaktion^e bei Behandlung mit GnRH-Agonisten 		
<p>a. chirurgische Kastration (bilaterale Orchiektomie) oder medikamentöse Kastration durch eine Therapie mit GnRH-Analoga b. ohne Evidenz für Krankheitsprogression oder steigende PSA-Level c. kurzzeitiger starker Anstieg der Testosteronkonzentration im Blut durch die Gabe von GnRH-Agonisten d. Im Fall einer ADT vor dem Studienbeginn, sollte diese maximal 12 Wochen vor der Randomisierung gestartet werden.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; KOF: Körperoberfläche; NSAID: nicht steroidale antiinflammatorische Wirkstoffe; PRES: posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Studiendesign

ARCHES (Studie mit Enzalutamid + ADT)

Die Studie ARCHES ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der Enzalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit ADT 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.

Insgesamt wurden 1150 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert. Davon wurden 574 Patienten in den Interventionsarm und 576 Patienten in den Vergleichsarm eingeschlossen. Der

pU zieht aus der Gesamtpopulation dieser beiden Studienarme jeweils nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung heran (siehe Beschreibung der relevanten Patientenpopulation). Die Stratifizierung erfolgte nach vorhergehender Docetaxel-Therapie (keine vs. 1-5 Zyklen vs. 6 Zyklen) und Tumorlast (niedrig vs. hoch). Eine hohe Tumorlast war definiert als ein Vorliegen von viszeralen Metastasen oder 4 oder mehr Knochenmetastasen, von denen sich mindestens 1 in einer knöchernen Struktur jenseits der Wirbelsäule und des Beckenknochens befinden musste.

Die Einnahme von Enzalutamid erfolgte nach den Vorgaben der Fachinformation [28]. Die ADT-Behandlung konnte in beiden Studienarmen chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen. Bis zu 6 Zyklen einer vorhergehenden Docetaxel-Therapie waren erlaubt, wenn diese 2 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen waren. Falls eine ADT zu Studienbeginn bereits durchgeführt wurde, musste diese maximal 3 Monate, bzw. 6 Monate bei vorhergehender Docetaxel-Behandlung vor Studienbeginn gestartet sein.

Die Behandlung wurde in beiden Studienarmen bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität, einer radiologischen oder biochemischen Progression, dem Beginn einer neuen Krebstherapie, oder bis zum Abbruch auf Wunsch des Patienten fortgeführt.

Primärer Endpunkt ist das radiografische progressionsfreie Überleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind das Gesamtüberleben, Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Die Studie ARCHES wurde 2016 begonnen und ist noch laufend. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte von März 2016 bis Oktober 2018. Nach der Interimsanalyse zum vorliegenden Datenschnitt (14.10.2018) wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben und ein Behandlungswechsel für Patienten des Placebo + ADT-Arms auf Enzalutamid + ADT erlaubt. Im Enzalutamid + ADT-Arm erhielten zum vorliegenden Datenschnitt (14.10.2018) 8 % und im Placebo + ADT-Arm 23 % der Patienten bereits eine systemische Folgetherapie. Die meisten Patienten erhielten dabei eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem Antiandrogen (siehe Tabelle 28).

Relevante Patientenpopulation der Studie ARCHES

In die Studie ARCHES wurden Patienten mit mHSPC eingeschlossen. 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 (in der vorliegenden Bewertung als relevante Teilpopulation bezeichnet).

STAMPEDE (Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT)

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstoffe (insgesamt 12 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 3 folgenden Kriterien entsprach:

- 1) neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten
- 2) neu diagnostiziert mit Hochrisiko-lokal fortgeschrittenem 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist allein der Vergleich zwischen dem Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm (Studienarm C) und dem ADT-Arm (Studienarm A) relevant. In diese Studienarme wurden insgesamt 1776 Patienten eingeschlossen, 592 Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm und 1184 im ADT-Arm. Allerdings ist aus der Gesamtpopulation dieser beiden Studienarme jeweils nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant (siehe dazu unten die detaillierte Beschreibung der relevanten Patientenpopulation).

Die Behandlung mit Docetaxel im Interventionsarm der Studie STAMPEDE entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Docetaxel in der vorliegenden Indikation [29]. Die ADT-Behandlung konnte in beiden Studienarmen chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen. Falls eine ADT zu Studienbeginn bereits durchgeführt wurde, musste diese seit mindestens 14 Tagen und maximal 3 Monaten vor Studienbeginn gestartet worden sein.

Die Behandlung mit ADT in den relevanten Studienarmen wurde protokollgemäß für mindestens 2 Jahre bzw. bis zum Auftreten einer ersten radiologischen, klinischen oder biochemischen Progression fortgeführt. Die Behandlung mit Docetaxel erfolgte über maximal 6 Zyklen, bzw. bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes über einen Therapieabbruch.

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

Begonnen wurde die Studie STAMPEDE im Jahr 2005 und ist noch laufend. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte für die einzelnen Studienarme unterschiedlich lang. Für den Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm wurden die Patienten zwischen Oktober 2005 und März 2013 rekrutiert. Für den vorliegenden Datenschnitt (13.07.2018) wurden auch im ADT-Arm ausschließlich Patienten ausgewertet, die in diesem Zeitraum rekrutiert wurden.

Relevante Patientenpopulation der Studie STAMPEDE

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten in der Studie wiesen unabhängig vom Status der Metastasierung ein hormonsensitives Prostatakarzinom auf. 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-PS2 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 (in der vorliegenden Bewertung als relevante Teilpopulation bezeichnet).

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 (siehe Tabelle 29). Im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm wurde vorwiegend Abirateron und / oder Antiandrogene als Folgetherapie eingesetzt. Im ADT-Arm wurde am häufigsten Docetaxel und / oder Antiandrogene als Folgetherapie eingesetzt. Jedoch erhielten auch im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm 14 % der Patienten auch als Folgetherapie weiterhin Docetaxel (siehe Tabelle 29).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Studie	Geplante Nachbeobachtung	
Endpunktkategorie		
Endpunkt		
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		
ARCHES		
Mortalität		
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, finale Überlebensanalyse oder Studienende	
Morbidität		
skelettbezogene Ereignisse, Symptomatik (EORTC QLQ-PR25, FACT-P), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zur Krankheitsprogression, Erreichen der geplanten Ereigniszahl der finalen PFS Analyse, oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)	bis zur Krankheitsprogression, Erreichen der geplanten Ereigniszahl der finalen PFS Analyse, oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	
Nebenwirkungen		
alle Endpunkte der Kategorie UEs	30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT		
STAMPEDE		
Mortalität		
Gesamtüberleben	bis zum Tod	
Morbidität		
skelettbezogene Ereignisse	bis zum Tod	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25),	k. A.	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25)	k. A.	
Nebenwirkungen		
alle Endpunkte der Kategorie UEs	bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	
ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; PFS: progressionsfreies Überleben; EQ 5D: EuroQoL 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-PR25: Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

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 hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Datenschnitte

Studie ARCHES

Für die Studie ARCHES war eine finale Analyse des primären Endpunkts radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) zum Zeitpunkt des Eintritts von ungefähr 262 Ereignissen (radiografische Progression oder Tod) geplant. Zu diesem Zeitpunkt sollte auch eine präspezifizierte Interimsanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben und eine Analyse aller weiteren Endpunkte durchgeführt werden. Der vorliegende Datenschnitt (14.10.2018) fand nach Eintritt von 292 rPFS-Ereignissen statt. Zu diesem Datenschnitt liegen für die relevante Teilpopulation für die patientenrelevanten Endpunkte Daten vor. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Studie STAMPEDE

Zur Studie STAMPEDE legt der pU für die Bewertung des Zusatznutzens für die relevante Teilpopulation eine Auswertung zum geplanten Datenschnitt vom 13.07.2018 vor. Andere Datenschnitte für den relevanten Vergleich wurden nicht publiziert. Zum vorliegenden Datenschnitt liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten vor. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich:
 Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ARCHES		STAMPEDE	
	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT	Docetaxel + Prednisolon + ADT	ADT
	N ^a = 536	N ^a = 531	N ^a = 362	N ^a = 724
Alter [Jahre], Median [Q1; Q3]	70 [46; 92] ^b	70 [42; 92] ^b	65 [60; 70]	65 [60; 71]
Abstammung, n (%)				
weiß	437 (82)	423 (80)	k. A.	k. A.
schwarz	7 (1)	8 (2)	k. A.	k. A.
asiatisch	72 (13)	75 (14)	k. A.	k. A.
andere	2 (< 1)	3 (1)	k. A.	k. A.
unbekannt	18 (3)	22 (4)	k. A.	k. A.
Region, n (%)				
Nordamerika / Europa	81 (15)	75 (14)	0 (0)	0 (0)
Europa	318 (59)	314 (59)	362 (100)	724 (100)
Rest der Welt	137 (26)	142 (27)	0 (0)	0 (0)
ECOG- / WHO-PS, n (%)				
0	421 (79)	405 (76)	270 (75) ^c	521 (72) ^c
1 (ARCHES) bzw. 1-2 (STAMPEDE)	114 (21)	126 (24)	92 (25) ^c	203 (28) ^c
Gleason-Score, n (%)				
< 8	150 (28)	165 (31)	65 (18)	158 (22)
≥ 8	371 (71)	350 (66)	253 (70)	480 (66)
unbekannt	15 (3) ^d	16 (3) ^d	44 (12)	86 (12)
Tumorlast, n (%)				
niedrig	194 (36)	175 (33)	124 (34)	238 (33)
hoch	342 (64)	356 (67)	148 (41)	320 (44)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	90 (25)	166 (23)
Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	3 [0; 268] ^b	3 [0; 259] ^b	2,4 [2; 3]	2,3 [2; 3]
Fernmetastasen bei der Initialdiagnose, n (%)	402 (70) ^e	365 (63) ^e	347 (96)	690 (95)
Fernmetastasen beim Studienbeginn, n (%)	536 (100) ^f	531 (100) ^f	362 (100) ^g	724 (100) ^g
Lokalisation der Metastasen beim Studienbeginn, n (%)				
Knochen	485 (90)	486 (92)	307 (85)	634 (88)
Knochen allein	268 (50)	245 (46)	k. A.	k. A.
Weichgewebe	51 (10)	45 (8)	k. A.	k. A.
Knochen und Weichgewebe	217 (40)	241 (45)	k. A.	k. A.
Lymphknoten	2 (< 1)	3 (1)	102 (28)	221 (31)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich:
 Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ARCHES		STAMPEDE	
	Enzalutamid + ADT	Placebo + ADT	Docetaxel + Prednisolon + ADT	ADT
	N ^a = 536	N ^a = 531	N ^a = 362	N ^a = 724
Vortherapie, n (%)				
Prostatektomie oder Radiotherapie				
radikale Prostatektomie	61 (11)	76 (14)	k. A.	k. A.
bilaterale Orchiektomie	44 (8)	27 (5)	k. A.	k. A.
Radiotherapie	86 (16)	86 (16)	k. A.	k. A.
Prostatektomie + Radiotherapie	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vorherige Therapie mit einer ADT, n (%)			0 (0)	0 (0)
keine	39 (7,3)	55 (10,4)	362 (100) ^h	221 (100) ^h
≤ 3 Monate	390 (72,8)	369 (69,5)	–	–
> 3 Monate	107 (20,0)	107 (20,2)	–	–
Vorausgehende Docetaxel Therapie, n (%)				
nein	445 (83)	438 (82)	Eine Vorbehandlung mit Chemotherapie war nicht erlaubt.	
ja	91 (17) ^d	93 (18) ^d		
Therapieabbruch, n (%)	128 (24)	234 (44)	k. A. ⁱ	k. A.
Studienabbruch, n (%)	59 (10) ^e	86 (15) ^e	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. [Min; Max] c. Angaben für WHO-PS 0 bzw. 1 bis 2 d. eigene Berechnung e. Angaben für die Gesamtpopulation: Enzalutamid + ADT (N = 574), Placebo + ADT (N = 576), für die Teilpopulation liegen keine Angaben vor. f. In der ausgewerteten Teilpopulation sind nur Patienten mit bestätigter Metastasierung basierend auf einem unabhängigen zentralen Review bei Screening zu Studienbeginn eingeschlossen. g. In der ausgewerteten Teilpopulation sind nur Patienten im metastasiertem Stadium eingeschlossen. h. Alle Patienten haben die ADT beim Studieneinschluss angefangen. i. 29 Patienten im Docetaxel Arm haben die Behandlung nicht begonnen.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>				

Die Charakteristika der Patienten sind zwischen den Armen der einzelnen Studien weitestgehend ausgewogen. Die Patienten waren in beiden Studien im Mittel 70 bzw. 65 Jahre alt, alle wiesen zu Studienbeginn Fernmetastasen auf und die Mehrzahl der Patienten hatte einen Gleason-Score ≥ 8 sowie einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS bzw. WHO-PS von 0). Unterschiede zwischen den Studien zeigten sich im Anteil der Patienten mit hoher bzw. unbekannter Tumorlast und ggf. von Patienten mit ECOG- / WHO-PS 2. Des Weiteren zeigen

sich Unterschiede in der Vorbehandlung mit ADT und Docetaxel. Diese Aspekte werden in Abschnitt 2.3.3 zur Ähnlichkeitsprüfung diskutiert.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon + ADT	(Placebo +) ADT
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT		
ARCHES	N = 536 ^a	N = 531 ^a
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	13,1 [0; 27]	11,5 [0; 25]
Mittelwert (SD)	13,2 (5,1)	11,7 (5,2)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	14,3 [1; 30]	13,5 [0; 29]
Mittelwert (SD)	14,5 (4,5)	13,9 (4,6)
Morbidität		
symptomatische skelettale Ereignisse, Symptomatik (EORTC QLQ-PR25, FACT-P), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-PR25)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	13,2 [1; 27]	11,6 [1; 25]
Mittelwert (SD)	13,4 (4,9)	12,0 (5,0)
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT		
STAMPEDE	N = 362	N = 724
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	76,4 [k. A.]	78,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
symptomatische skelettale Ereignisse		
Median [Q1; Q3]	76,4 [k. A.]	78,2 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Angaben in der Tabelle beruhen teilweise auf leicht anderen Patientenzahlen (± 2) in den jeweiligen Behandlungsgruppen.		
ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ 5D: EuroQoL 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-PR25: Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Innerhalb der Studie ARCHES bestehen zwischen den Behandlungsarmen keine relevanten Unterschiede in der medianen und mittleren Behandlungs- sowie der medianen Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben und die Endpunkte zu Nebenwirkungen. Angaben zur Beobachtungsdauer der Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlen. Für die Studie STAMPEDE fehlen Angaben für die Behandlungsdauer. Die mediane Beobachtungsdauer für die Endpunkte Gesamtüberleben und symptomatische skelettale Ereignisse unterscheidet sich nicht relevant zwischen den Behandlungsarmen. Für weitere Endpunkte liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor.

In der Beobachtungsdauer zwischen den einzelnen Studien liegen deutliche Unterschiede vor. Dies hat für den indirekten Vergleich der beiden Studien jedoch keine Konsequenzen. Unter der Annahme proportionaler Hazards wirkt sich die Beobachtungsdauer im Fall des hier für den indirekten Vergleich gewählten Analyse-Verfahrens (Cox-Proportional-Hazards-Modell) nicht auf die Punktschätzung des Effekts aus. Da diese Modellannahme vertretbar erscheint, kann trotz der Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Studien der adjustierte indirekte Vergleich durchgeführt und bewertet werden.

2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den im vorherigen Abschnitt 2.3.2 beschriebenen Studiencharakteristika ergeben sich mehrere die Ähnlichkeit der Studien betreffende Aspekte. Diese werden im Folgenden ausführlicher diskutiert.

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Studiendesign

Beide eingeschlossene Studien sind multizentrische RCTs. Während es sich bei der Studie ARCHES um eine doppelt verblindete Studie handelt, ist die Studie STAMPEDE unverblindet. Die fehlende Verblindung führt bei subjektiv erhobenen Endpunkten in der Regel zu einem hohen Verzerrungspotenzial der entsprechenden Ergebnisse. Da in der vorliegenden Datenkonstellation allerdings für keine solchen Endpunkte ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wird, hat die fehlende Verblindung diesbezüglich keine Auswirkung (siehe Abschnitt 2.4.2).

Weiterhin unterscheiden sich die Zeiträume der Studiendurchführung. Die Studie STAMPEDE wurde bereits im Jahr 2005 gestartet, die Studie ARCHES hingegen erst im Jahr 2016. Mögliche Auswirkungen hiervon werden im Folgenden beschrieben.

Begleittherapien

Bei den Begleittherapien liegen aufgrund unterschiedlicher Zeiträume der Studiendurchführung möglicherweise Unterschiede vor. In beiden Studien war der Einsatz einer pharmakologischen Prävention und Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen erlaubt. In der Studie ARCHES waren Wirkstoffe aus der Gruppe der Bisphosphonate oder der Wirkstoff Denosumab bei Fortführung einer stabilen Dosis zur Prophylaxe und Behandlung von skelettbezogenen

Ereignissen oder zur Behandlung von Osteoporose gestattet. In der Studie STAMPEDE waren jegliche notwendigen Wirkstoffe erlaubt. Jedoch wurde der Wirkstoff Denosumab erst 2010 zugelassen und stand in den ersten 5 Jahren der Laufzeit der Studie STAMPEDE den eingeschlossenen Patienten nicht zur Verfügung. Angaben zu erfolgten Begleittherapien in der Studie STAMPEDE liegen nicht vor. Es kann daher nicht bewertet werden, inwiefern weitere über die beschriebene Verfügbarkeit von Denosumab hinausgehende Unterschiede in der Begleitbehandlung bestehen. Insgesamt ist nicht bekannt, wie viele Patienten eine Begleitbehandlung zur Prävention oder Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen erhielten und welche Wirkstoffe dabei eingesetzt wurden. Der beschriebene Unterschied stellt zwar nicht die grundsätzliche Ähnlichkeit der Studien infrage, wird jedoch endpunktspezifisch, insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.3).

Folgetherapien

Die in Tabelle 28 und Tabelle 29 vorliegenden Daten zu Folgetherapien in den Einzelstudien ARCHES und STAMPEDE sind aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Beobachtungsdauer und unterschiedlicher Kategorisierung der Folgetherapien nicht per se vergleichbar. Es geht jedoch aus den Angaben hervor, dass in beiden Studien grundsätzlich ähnliche Therapien zur Verfügung standen und eingesetzt wurden, vorwiegend Hormontherapie (z. B. Abirateron, Enzalutamid) und/oder Chemotherapie (überwiegend mit Docetaxel). Insgesamt bilden die eingesetzten Wirkstoffe weitgehend die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms ab [3]. Einige Wirkstoffe wie Enzalutamid oder Abirateron standen zwar aufgrund unterschiedlicher Zeiträume der Studiendurchführung erst später im Verlauf der Studie STAMPEDE zur Verfügung. Insgesamt wird die ausreichende Ähnlichkeit der beiden Studien bezüglich der Folgetherapien für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Patientencharakteristika

Die demografischen und klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten wie Alter, Herkunft und Gleason-Score sind zwischen den Studien ARCHES und STAMPEDE hinreichend vergleichbar.

Kleinere Unterschiede zwischen den Studien zeigten sich beim ECOG-PS bzw. WHO-PS. Hier sind in der Studie STAMPEDE im Gegensatz zur Studie ARCHES auch Patienten mit einem WHO-PS 2 per Einschlusskriterium erlaubt. Die Anzahl der Patienten mit einem WHO-PS 2 ist unbekannt. Da aber ca. 3 Viertel der Patienten in beiden Studien einen guten Allgemeinzustand mit ECOG-PS / WHO-PS 0 aufwiesen, wird bezüglich dieser Aspekte von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen.

Alle im adjustierten indirekten Vergleich eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn Fernmetastasen auf. Beim Anteil der Patienten mit niedriger bzw. hoher Tumorlast bestehen jedoch Unterschiede zwischen den Studien. In der Studie STAMPEDE war die Tumorlast bei knapp 25 % der Patienten unbekannt, der Anteil der Patienten mit niedriger Tumorlast betrug mindestens ca. 35 %, der Anteil mit hoher Tumorlast mindestens ca. 40 %. Aufgrund des Anteils an Patienten mit unbekannter Tumorlast lässt sich die Ähnlichkeit der Studienpopulationen nicht abschließend beurteilen. Die Ähnlichkeit der Studien ist jedoch nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Vorbehandlung

Vorbehandlung mit ADT

Bei der Vorbehandlung mit ADT liegen Unterschiede zwischen den Studien ARCHES und STAMPEDE vor. In der Studie ARCHES hatte der überwiegende Anteil der Patienten eine ADT-Vorbehandlung (> 90 %), die allerdings für die meisten Patienten (etwa 70 %) ≤ 3 Monate vor Studienbeginn begonnen hatte. In der Studie STAMPEDE sollten vorzugsweise Patienten eingeschlossen werden, die vor der Randomisierung keine Behandlung mit ADT begonnen hatten, in der relevanten Teilpopulation der Studie STAMPEDE wurde eine ADT für mHSPC bei allen Patienten erst nach der Randomisierung initiiert. Insbesondere weil eine ADT dauerhaft eingesetzt wird, wird nicht davon ausgegangen, dass eine, gemessen an der gesamten Behandlungsdauer in beiden Studien (siehe Tabelle 10) vergleichsweise kurze, ADT-Vorbehandlung von ≤ 3 Monaten in der Studie ARCHES, maßgebliche Auswirkungen hat. Insgesamt wird nicht davon ausgegangen, dass sich die Patienten der Studie ARCHES zum Zeitpunkt der Randomisierung deswegen beispielsweise in ihrer Krankheitsschwere oder ihrem Risikoprofil maßgeblich von den Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie STAMPEDE unterscheiden.

Vorbehandlung mit Docetaxel

Ein weiterer Unterschied bei der Vorbehandlung zwischen den Studien bestand darin, dass in der Studie ARCHES eine Vorbehandlung mit Docetaxel (≤ 6 Zyklen) erlaubt war. In der Studie STAMPEDE war eine Vorbehandlung mit der Chemotherapie nicht erlaubt. Da jedoch in der Studie ARCHES ca. 83 % der Patienten keine Vorbehandlung mit Docetaxel vor Studieneinschluss erhalten hatten, wird davon ausgegangen, dass die Ähnlichkeit der Studienpopulationen nicht grundsätzlich infrage gestellt werden muss.

Ähnlichkeit des Brückenkomparsators

Die Behandlung im Brückenkomparsatorarm war in der Studie ARCHES Placebo + ADT und in der Studie STAMPEDE eine ADT. Diese konnte in beiden Studien chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga (GnRH-Agonisten oder -Antagonisten) erfolgen. In beiden Studien wurde eine kurzzeitige Gabe von Antiandrogenen bei Einsatz von GnRH-Agonisten als angemessen angesehen. Auch laut Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zur klinischen Praxis bei Prostatakarzinom [4] wird der Einsatz von Antiandrogenen der 1. Generation für ≥ 7 Tage zusätzlich zu GnRH-Agonisten zur Kontrolle

des Testosteronanstiegs bei Patienten mit Knochenmetastasen empfohlen. In der Studie STAMPEDE war zusätzlich eine längerfristige Behandlung mit oralen Antiandrogenen möglich. Bei Studieneinschluss war für etwa 15 % der Patienten in der Gesamtpopulation eine langzeitige Gabe von Antiandrogenen und für die relevante Teilpopulation eine langzeitige Gabe von Bicalutamid oder eine MAB für einzelne Patienten geplant [23]. Wie viele Patienten in der relevanten Teilpopulation tatsächlich mit Antiandrogenen und wie lange behandelt wurden ist unbekannt.

Dieser Unterschied sowie die beschriebenen Unterschiede in der Vorbehandlung mit ADT (siehe oben der Abschnitt zur Ähnlichkeit der Vorbehandlung mit ADT) stellen die Ähnlichkeit des Brückenkomparators nicht grundsätzlich infrage.

Zusammenfassung zur Ähnlichkeit der Studien

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 werden bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dass er die Studien ARCHES und STAMPEDE für hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ansieht. Abweichend sieht der pU auch die Studien ENZAMET und CHARTED als relevant für die Bewertung an (siehe Abschnitt 2.3).

2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT							
ARCHES	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT							
STAMPEDE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Da die eingeschlossenen Studien als multinationale, multizentrische RCT geplant wurden, ist aus Sicht des pU eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext anzunehmen. Zudem gebe es keine Anhaltspunkte, warum sich die Patienten in Deutschland in ihren Charakteristika von den Studienpopulationen unterscheiden sollten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- 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 (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen (ja / nein) und ob basierend auf den zur Verfügung stehenden Daten ein indirekter Vergleich möglich ist (ja / nein).

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon +ADT

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik	Symptomatische skelettale Ereignisse	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT									
ARCHES	ja	ja ^b	ja ^c	nein ^d	ja ^c	ja	ja	nein ^d	nein ^f
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT									
STAMPEDE	ja	ja ^g	ja ^c	nein ^h	ja ^g	ja	ja	nein ^h	nein ^f
Indirekter Vergleich durchführbar	ja	nein ⁱ	nein ^j	nein	nein ⁱ	ja ^k	nein ^f	nein	nein ^f
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. erhoben mittels BPI-SF (Schmerz). Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-PR25 sind nicht verwertbar (siehe unten).</p> <p>c. operationalisiert als Radiotherapie des Knochens, Operation am Knochen, pathologische Knochenfraktur oder Rückenmarkkompression</p> <p>d. Der Endpunkt wurde in der Studie ARCHES erhoben, aber der pU legt in Modul 4 keine Daten zum Endpunkt vor.</p> <p>e. erhoben mittels FACT-P. Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-PR25 sind nicht verwertbar (siehe unten).</p> <p>f. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt. Es werden daher keine spezifischen UEs ausgewählt.</p> <p>g. erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25</p> <p>h. Endpunkt nicht erhoben</p> <p>i. Für alle in dieser Kategorie verwendeten Instrumente zur Erhebung der Endpunkte liegen aus maximal 1 Studie verwertbare Daten vor, daher ist ein indirekter Vergleich nicht möglich</p> <p>j Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt.</p> <p>k. Trotz hohen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt SUE wegen der besonderen Größe des Effekts ein indirekter Vergleich dargestellt.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-PR25: Lebensqualitätsfragebogen Prostatakarzinom mit 25 Items; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>									

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse zeigen sich in den Studien ARCHES und STAMPEDE im jeweiligen Brückenkomparatorarm zu allen erhobenen Zeitpunkten deutlich unterschiedliche Raten an Patienten mit Ereignis, die die endpunktbezogene Ähnlichkeit beider Studien infrage stellen. Beispielsweise bei Betrachtung des Zeitpunkts 24 Monate zeigt sich für den Brückenkomparatorarm der Studie ARCHES bei ca. 19 % und der Studie STAMPEDE bei ca. 38 % der Patienten ein symptomatisches skelettales Ereignis (siehe Anhang C; Raten jeweils abgeschätzt auf Basis der vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven). In beiden Studien war zwar eine medikamentöse Prophylaxe der skelettalen Ereignisse grundsätzlich erlaubt, jedoch liegen keine Angaben dazu vor, bei wie vielen Patienten und mit welchen Wirkstoffen eine Begleitbehandlung für skelettbezogene Ereignisse tatsächlich eingesetzt wurde (siehe dazu auch Abschnitt 2.3.3). Daher ist für diesen Endpunkt keine ausreichende Ähnlichkeit der Studien gewährleistet, sodass die vorliegenden Daten nicht verwertbar sind und ein indirekter Vergleich nicht durchgeführt wird.
- In der Studie ARCHES wurde die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter anderem mit dem EORTC QLQ-PR25 Fragebogen erhoben. Laut den Autoren des EORTC QLQ-PR25-Fragebogens ist dieser nur valide in Kombination mit dem Kernfragebogen (QLQ-C30) [30]. Dieser wurde in der Studie ARCHES nicht erhoben. Bei der isolierten Darstellung nur des QLQ-PR-25 ist die inhaltliche Validität beispielsweise in Bezug auf die Vollständigkeit der Symptomatik und / oder von Funktionseinschränkungen nicht gegeben. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 für die Studie ARCHES als nicht verwertbar eingeschätzt.

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 UEs vorgenommen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Studie	Studienbene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Symptomatik	Symptomatisches skelettale Ereignisse	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UE ^s ^a	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT										
ARCHES	N	N	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	H ^c	H ^c	– ^d	– ^e
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT										
STAMPEDE	N	N	– ^b	– ^b	– ^b	– ^b	H ^f	H ^f	– ^d	– ^e
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>b. indirekter Vergleich kann nicht durchgeführt werden (siehe Abschnitt 2.4.1)</p> <p>c. vermutlich hoher Anteil an unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen: Hohe Anteile hinsichtlich des progressionsbedingten Abbruchs der Studienmedikation (Enzalutamid + ADT: 24 % vs. Placebo + ADT: 42 %) und Nachbeobachtung von UEs nur bis 30 Tage nach Gabe der letzten Studienmedikation</p> <p>d. keine Daten vorhanden</p> <p>e. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt. Es werden daher keine spezifischen UEs ausgewählt.</p> <p>f. hoher Anteil an unvollständigen Beobachtungen insbesondere im Behandlungsarm Docetaxel \pm Prednisolon + ADT: Beobachtung von UE erfolgte bis maximal 7 Monate nach Therapiebeginn</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Für Endpunkte, die in mindestens 1 der beiden Studien des indirekten Vergleichs nicht erhoben wurden, die aufgrund nicht ausreichender inhaltlicher Validität nicht herangezogen werden oder die keine hinreichende Ähnlichkeit aufweisen, kann kein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Das Verzerrungspotenzial wird daher für diese Endpunkte nicht bewertet.

Studie ARCHES

Für die Studie ARCHES ergibt sich für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Übereinstimmung mit dem pU ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), die jeweils bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch beobachtet wurden, ergibt sich aufgrund möglicherweise hoher und zwischen den Therapiearmen differenzieller Anteile an Patienten mit unvollständiger Beobachtung ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der das

Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als niedrig bewertet.

Studie STAMPEDE

In der Studie STAMPEDE ergibt sich für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Übereinstimmung mit dem pU ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Therapiearmen als hoch eingeschätzt. Diese sind maßgeblich darin begründet, dass die Therapie mit Docetaxel im Interventionsarm gemäß Zulassung auf maximal 6 Zyklen beschränkt war, während die Therapie mit ADT im Vergleichsarm bis Progression oder Therapieabbruch aus anderen Gründen erfolgte. Die Nachbeobachtung der Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm richtete sich nach der Dauer der Docetaxel-Behandlung, sodass die Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm insgesamt wesentlich kürzer, maximal 6 bis 7 Monate ab Randomisierung für UEs beobachtet wurden (siehe Anhang B). Die vom pU vorgelegte Effektschätzung, das Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell, ist in der vorliegenden Datenkonstellation sachgerecht und wird herangezogen.

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte zu SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) als niedrig bewertet.

Ergebnisse, die in einer der beiden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen, haben nicht die zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs notwendige Ergebnissicherheit. Damit liegen zunächst für keinen der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen, für die in den einzelnen Studien verwertbare Daten vorliegen, ausreichend ergebnissichere Ergebnisse für einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Für den Endpunkt SUE besteht jedoch aufgrund der besonderen Größe des Effekts eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, um den vorliegenden Effekt interpretieren zu können (siehe Abschnitt 2.4.3).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Enzalutamid mit Docetaxel mit Prednisolon jeweils in Kombination mit konventioneller Androgendeprivation bei Patienten mit mHSPC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung. Ergebnisse zu häufigen UE sind in Anhang D dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES	536	n. e. 39 (7,3)	531	n. e. 45 (8,5)	0,79 [0,51; 1,22]; 0,284
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	362	59,1 [51,1; 69,8] 225 (62,2)	724	43,1 [41,0; 47,4] 494 (68,2)	0,81 [0,69; 0,95]; 0,008
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					0,98 [0,61; 1,55]; 0,916 ^b
Morbidität					
Symptomatische skelettale Ereignisse		kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit			
Symptomatik		keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich ^c			
Gesundheitszustand (EQ- 5D VAS)		keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich ^d			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich ^c			
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES	534	1,0 [1,0; 1,4] 457 (85,6)	530	1,6 [1,1; 2,1] 457 (86,2)	–
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	335	0,8 [0,7; 1,1] 327 (97,6)	724	1,5 [1,5; 1,5] 693 (95,7)	–

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES	534	n. e. [22,7; n. b.] 100 (18,7)	530	n. e. 106 (20,0)	0,83 [0,63; 1,09]; 0,182
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	335	n. e. 96 (28,7)	724	n. e. [109,1; n. e.] 80 (11,0)	9,04 [5,92; 13,79]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					
					0,09 [0,06; 0,15]; < 0,001
schwere UEs^c					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES	534	n. e. [22,0; n. b.] 132 (24,7)	530	n. e. 140 (26,4)	0,87 [0,68; 1,10]; 0,250
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	335	n. e. 108 (32,2)	724	n. e. [102,8; n. b.] 219 (30,2)	2,39 [1,84; 3,11]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					
					– ^f
Abbruch wegen UEs keine (verwertbaren) Daten für den indirekten Vergleich ^d					
a. indirekter Vergleich nach Bucher [31]					
b. eigene Berechnung					
c. Für alle in dieser Kategorie verwendeten Instrumente zur Erhebung der Endpunkte liegen aus maximal 1 Studie verwertbare Daten vor, daher ist ein indirekter Vergleich nicht möglich (siehe Abschnitt 2.4.1)					
d. Der Endpunkt wurde nur in der Studie ARCHES erhoben, aber der pU legt in Modul 4 keine Daten zum Endpunkt vor.					
e. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .					
f. Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet (siehe Abschnitt 2.4.1).					
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf beiden Seiten des vorliegenden adjustierten indirekten Vergleichs liegt jeweils 1 RCT vor. Somit entfällt die Überprüfung der Homogenität. Da keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Enzalutamid + ADT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, kann die Konsistenz der Ergebnisse nicht geprüft werden. Daher haben die adjustierten indirekten Vergleiche maximal eine geringe Ergebnissicherheit. Somit können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem adjustierten indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des von ihm vorgelegten direkten und adjustierten indirekten Vergleichs unter Einschluss weiterer Studien für das Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für Patienten mit niedriger Tumorlast ableitet.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Aufgrund der endpunktbezogen nicht hinreichenden Ähnlichkeit beider Studien, liegen für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus den Ergebnissen des von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs ableitet.

Symptomatik

Für den Endpunkt Symptomatik wurden in den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der Morbidität eingesetzt (siehe Abschnitt 2.4.1).

Es liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor (siehe Abschnitt 2.4.1) Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser für die Endpunkte zur Symptomatik ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus den Ergebnissen der von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche ableitet.

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der den Endpunkt Gesundheitszustand ebenfalls nicht zur Bewertung heranzieht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien ARCHES und STAMPEDE teilweise unterschiedliche Instrumente zur Erhebung eingesetzt (siehe Abschnitt 2.4.1).

Es liegen keine verwertbaren Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vor (siehe Abschnitt 2.4.1) Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht insofern der Einschätzung des pU, als dieser für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenfalls keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen aus den Ergebnissen der von ihm vorgelegten adjustierten indirekten Vergleiche ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt auf beiden Seiten des adjustierten indirekten Vergleichs jeweils 1 Studie (ARCHES bzw. STAMPEDE) mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst nicht erfüllt. Für diesen Endpunkt zeigt sich aber sowohl in der Studie STAMPEDE als auch im adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT jeweils eine sehr große Effektschätzung. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der Vorteil im adjustierten indirekten Vergleich durch potenzielle Verzerrungen (Abschnitt 2.4.2) vollständig infrage gestellt wird. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in den Studien ARCHES und STAMPEDE eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können. Darüber hinaus stellen auch die oben beschriebenen Aspekte der Ähnlichkeit der Studien (Abschnitt 2.3.3) die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht

infrage. Daher ist in der vorliegenden Situation die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid + ADT möglich.

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

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Endpunkte SUEs einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt in den Studien ARCHES und STAMPEDE ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.4.2). Damit ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, welcher den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) heranzieht und zusammen mit dem Endpunkt SUEs einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen 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.

Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein, der den Endpunkt Abbruch wegen UEs ebenfalls nicht zur Bewertung heranzieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzieller Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65 Jahre in ARCHES bzw. < 70 vs ≥ 70 Jahre in STAMPEDE)
- Tumorlast (niedrig vs. hoch)

In der Studie ARCHES waren die oben genannten Merkmale Alter und Tumorlast a priori als potenzielle Effektmodifikatoren festgelegt. In der Studie STAMPEDE war das Merkmal Alter

prädefiniert, während das Merkmal Tumorlast durch eine Modifizierung des statistischen Analyseplans der Studie eingeführt wurde.

Der pU gibt an, dass auf Basis der publizierten Daten nur selektiv Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung einzelner Studien durchgeführt werden können. Zum Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU für das Subgruppenmerkmal Tumorlast soweit möglich Metaanalysen der Studien ARCHES und ENZAMET bzw. STAMPEDE und CHAARTED vor. Des Weiteren enthält Modul 4A des Dossiers publizierte Ergebnisse der Studie STAMPEDE zum Endpunkt Gesamtüberleben für das Subgruppenmerkmal Tumorlast. Unklar ist, warum der pU nicht auch entsprechende publizierte Analysen zum Merkmal Alter heranzieht [21]. Verwertbare Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für die Studie ARCHES allein legt der pU in Modul 4A des Dossiers nicht vor.

Eine Bewertung von Subgruppenergebnissen ist somit auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [32].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Endpunktkategorie Endpunkt	Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 59,1 HR: 0,98 [0,61; 1,55]; p = 0,916	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
symptomatische skelettale Ereignisse	kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik	keine (verwertbaren) Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine (verwertbaren) Daten ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	keine (verwertbaren) Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,09 [0,06; 0,15]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^e
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine (verwertbaren) Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine (verwertbaren) Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
spezifische UEs	keine (verwertbaren) Daten ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Für alle in dieser Kategorie verwendeten Instrumente zur Erhebung der Endpunkte liegen aus maximal 1 Studie verwertbare Daten vor, daher ist ein indirekter Vergleich nicht möglich (siehe Abschnitt 2.4.1). d. Der Endpunkt wurde nur in der Studie ARCHES erhoben. e. Die Größe des Effekts lässt sich aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation nicht quantifizieren (siehe Abschnitt 2.4.3). f. Die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ist nicht erfüllt (siehe Abschnitt 2.4.3).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Enzalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Gesamtrate SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar	-
Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und für spezifische UEs liegen jeweils keine für den indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor.	
ADT: Androgendeprivationstherapie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ausschließlich ein positiver Effekt für Enzalutamid + ADT in der Kategorie Nebenwirkungen. Der Vorteil für den Endpunkt SUE wird durch keinen Nachteil infrage gestellt. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und für spezifische UEs liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mHSPC und einem guten Allgemeinzustand einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Enzalutamid in Kombination mit ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon in Kombination mit ADT.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Enzalutamid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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^d in Kombination mit Docetaxel^e mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder^f ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie ARCHES wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. In der Studie STAMPEDE war der Einschluss von Patienten mit WHO-PS 2 erlaubt. Überwiegend wiesen die Patienten jedoch einen WHO-PS von 0 auf. Genaue Angaben zur Anzahl der Patienten mit WHO-PS 2 liegen nicht vor (siehe Tabelle 9). Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich daher auf Patienten mit mHSPC in einem guten Allgemeinzustand (nach ECOG- / WHO-PS 0 bis 1). c. Patienten mit Hirnmetastasen waren in den Studien ARCHES und STAMPEDE ausgeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patienten mit Hirnmetastasen übertragen werden können. d. 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. e. 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. f. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednison oder Prednisolon + ADT sowie Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Prostatakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU in Übereinstimmung mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet der Fachinformation von Enzalutamid [28] als Patienten mit mHSPC. Gemäß der Fachinformation ist zusätzlich die Einschränkung auf Erwachsene zu berücksichtigen. Die Behandlung erfolgt in Kombination mit einer ADT [28].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht insbesondere für mHSPC-Patienten mit niedriger Tumorlast die Notwendigkeit einer alternativen, wirksamen und verträglichen Behandlungsmöglichkeit. Innovative Therapiekonzepte mit positivem Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Krankheitsprogression, die gleichzeitig der Verträglichkeit und unterschiedlichen Patientenpräferenzen in der Versorgungspraxis Rechnung tragen können, seien von besonderem Interesse.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU gibt eine Anzahl von 2590 bis 3640 Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an. Diese Anzahl entnimmt er dem Beschluss des G-BA vom 20.08.2020 zu Apalutamid im gleichen Anwendungsgebiet [33]. Sie basiert auf der im zugehörigen Dossier [25] angegebenen Spanne von 2586 bis 3637 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

In den Tragenden Gründen zum Beschluss [34] weist der G-BA darauf hin, dass er zwar die Angaben aus dem Dossier [25] zugrunde legt, er allerdings insgesamt davon ausgeht, dass es sich dabei um eine Unterschätzung handelt. Dies entspricht der zugehörigen Dossierbewertung [26], in der die Unterschätzung wie folgt begründet wurde:

- In der Spanne sind Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr für eine Therapie infrage kommen.
- Aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums (6 Wochen nach Beginn der ADT) wurden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 16.03.2021 für die Jahre 2013 bis 2017 die jeweilige Inzidenz (Fälle ab dem 35. Lebensjahr), 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (Diagnosecode C61 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) [35-37]. Die über diese Jahre gebildeten Mittelwerte zur Inzidenz (59 868 Patienten) und zu den Prävalenzen (1 Jahr: 57 219 Patienten; 5 Jahre: 264 555 Patienten) veranschlagt der pU jeweils für die Jahre 2021 bis 2025.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 18 in Verbindung mit Tabelle 19.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit mHSPC ist

- die konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit Fernmetastasen [M1-Stadium] und gutem Allgemeinzustand [nach ECOG- / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky-Index ≥ 70 %])
oder
- die konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC).

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.

Für die konventionelle ADT weist der pU Kosten für die Monotherapien Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix aus. Der pU berücksichtigt somit nicht die Kosten für eine eventuelle Orchiektomie, da diese seiner Auffassung nach nicht zeitgleich erfolge. Davon abweichend wird in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt, dass das Anwendungsgebiet nicht nur die Fortführung, sondern auch die Einleitung einer ADT umfasst. Dementsprechend handelt es sich im Fall der Orchiektomie nicht zwingend um einen bereits erfolgten Eingriff, sondern der Eingriff kann noch im Rahmen der konventionellen ADT bevorstehen, sodass die zugehörigen Kosten zu berücksichtigen sind.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie beinhalten die Angaben des pU zu den oberen Grenzen der Arzneimittel- und Jahrestherapiekosten auch die Kosten für den Wirkstoff Bicalutamid. Davon abweichend werden in der vorliegenden Bewertung die Angaben des pU unter Ausschluss dieses Wirkstoffs dargestellt und bewertet, da er für eine MAB eingesetzt wird, die nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist (siehe Abschnitt 2.2).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [28,38-44].

Die Behandlung mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon ist auf eine Dauer von 6 Zyklen beschränkt [38]. In allen anderen Fällen ist in den Fachinformationen [28,39-44] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert, sodass in diesen Fällen in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [28,38-44]. Dabei gelten für Degarelix die Angaben des pU je Folgejahr. Im 1. Behandlungsjahr liegt der Verbrauch aufgrund einer höheren Anfangsdosis höher [44].

Der Verbrauch von Docetaxel richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße von Männern gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [45] zugrunde.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Enzalutamid, den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie den Kombinationsarzneimitteln geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2021 wieder.

Für Festbetragsarzneimittel (Prednison und Prednisolon) veranschlagt der pU die Pflichtrabatte des Herstellers, die in der Lauer-Taxe für die von ihm gewählten Präparate ausgewiesen sind. Für Abirateronacetat sowie das damit ggf. kombinierte Prednison bzw. Prednisolon und für Enzalutamid berechnet der pU zunächst die Arzneimittelkosten pro Behandlungstag auf 2 Nachkommastellen gerundet und multipliziert das Ergebnis mit der Anzahl der Behandlungstage. Werden stattdessen Rabatte auf Grundlage des jeweiligen Festbetrags veranschlagt bzw. wird die genannte Rundung nicht vorgenommen, so ergeben sich geringfügig abweichende Kosten.

Für Docetaxel stellt das vom pU herangezogene Präparat (Wirkstärke 160 mg) die zweckmäßigste Option dar. Eine wirtschaftlichere Option – allerdings bei geringerer Zweckmäßigkeit – stellen 2 Stück zu je 80 mg dar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Enzalutamid in Kombination mit einer medikamentösen ADT veranschlagt der pU korrekt entsprechend den Fachinformationen [28,40-44] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Für die medikamentöse ADT in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon setzt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe korrekt an. Es fallen außerdem Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Blutbildkontrollen und 1-stündige Infusionen [38]) an, die der pU nicht veranschlagt.

Für die medikamentöse ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Bestimmung der Serum-Transaminasen [39]) an, die der pU nicht veranschlagt.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten bzw. aus seinen Angaben abgeleitete eigene Berechnungen findet sich in Tabelle 20 in Abschnitt 4.4. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und – ausschließlich die Kombinationen mit Docetaxel betreffend – Kosten gemäß Hilfstaxe.

Für alle Therapien sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten im Fall einer medikamentösen ADT je Folgejahr (in der Größenordnung) plausibel. Im 1. Jahr kann die obere Grenze wegen der höheren Anfangsdosis von Degarelix höher liegen als vom pU angegeben (siehe Abschnitt 3.2.2). Wird zusätzlich zur medikamentösen ADT auch eine Orchiektomie berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2), so können im 1. Jahr höhere Kosten anfallen, woraufhin nach diesem Eingriff – und damit auch je Folgejahr – die Kosten einer medikamentösen ADT nicht zu veranschlagen wären.

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Für Enzalutamid in Kombination mit einer medikamentösen ADT ist dies korrekt. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien hingegen fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an (siehe Abschnitt 3.2.4). Für Docetaxel setzt der pU die Kosten gemäß Hilfstaxe korrekt an.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU verzichtet auf eine Darstellung der Versorgungsanteile. Er begründet dies mit einer sich stetig verändernden Versorgungslandschaft, auf deren Basis insgesamt ein konkreter Versorgungsanteil nicht valide geschätzt werden könne.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Enzalutamid ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Enzalutamid ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Enzalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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^d in Kombination mit Docetaxel^e mit oder ohne Prednison oder Prednisolon oder^f ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. In die Studie ARCHES wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. In der Studie STAMPEDE war der Einschluss von Patienten mit WHO-PS 2 erlaubt. Überwiegend wiesen die Patienten jedoch einen WHO-PS von 0 auf. Genaue Angaben zur Anzahl der Patienten mit WHO-PS 2 liegen nicht vor (siehe Tabelle 9). Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich daher auf Patienten mit mHSPC in einem guten Allgemeinzustand (nach ECOG- / WHO-PS 0 bis 1). c. Patienten mit Hirnmetastasen waren in den Studien ARCHES und STAMPEDE ausgeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patienten mit Hirnmetastasen übertragen werden können. d. 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. e. 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. f. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednison oder Prednisolon + ADT sowie Abirateronacetat + Prednison oder Prednisolon + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; mHSPC: pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Enzalutamid + ADT	erwachsene Patienten mit mHSPC	2590 bis 3640	<p>Der pU entnimmt die Anzahl dem Beschluss des G-BA zu Apalutamid im gleichen Anwendungsgebiet [33]. Der G-BA geht davon aus, dass es sich dabei um eine Unterschätzung handelt [34]. Dies wurde in der zugehörigen Dossierbewertung [26] wie folgt begründet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Spanne sind Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr für eine Therapie infrage kommen. ▪ Aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums (6 Wochen nach Beginn der ADT) wurden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.

a. Angabe des pU
 ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in €	Kommentar
Enzalutamid + ADT ^b	erwachsene Patienten mit mHSPC	44 588,40 ^a + 1283,62 bis 2154,36 ^{a, c}	0	0	45 872,02 bis 46 742,76 ^a	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind im Fall einer medikamentösen ADT je Folgejahr (in der Größenordnung) plausibel. Im 1. Jahr kann die obere Grenze wegen der höheren Anfangsdosis von Degarelix höher liegen als vom pU angegeben. Wird zusätzlich zur medikamentösen ADT auch eine Orchiektomie berücksichtigt, so können im 1. Jahr höhere Kosten anfallen, woraufhin nach diesem Eingriff die Kosten einer medikamentösen ADT nicht zu veranschlagen wären.
Docetaxel ± Prednisolon bzw. Prednison + ADT ^b	erwachsene Patienten mit mHSPC, Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG- / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky-Index ≥ 70 %)	7320,90 ^a ± 39,18 bzw. 43,89 ^{a, d} + 1283,62 bis 2154,36 ^{a, c}	0	486,00	9090,52 ^a bis 10 005,15 ^c	Für Docetaxel und Abirateronacetat fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Abirateronacetat + Prednisolon bzw. Prednison + ADT ^b	erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC	45 844,00 ^a + 47,45 bzw. 54,75 ^{a, d} + 1283,62 bis 2154,36 ^{a, c}	0	0	47 175,07 ^a bis 48 053,11 ^c	Die Angaben zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

a. Angabe(n) des pU
b. Für die konventionelle ADT zieht der pU die Monotherapien Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix heran.
c. Die untere Grenze ist die Kostenangabe zu Leuprorelin. Die obere Grenze ist die Kostenangabe zu Degarelix.
d. Die untere Grenze ist die Kostenangabe zu Prednisolon. Die obere Grenze ist die Kostenangabe zu Prednison.
e. eigene Berechnung auf Basis der Angabe des pU unter Ausschluss der von ihm für den Wirkstoff Bicalutamid angegebenen Kosten (627,80 €)

ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Da es sich im vorliegenden Indikationsgebiet von Enzalutamid um eine Zulassungserweiterung handelt, liegt bereits ein etabliertes Sicherheitsprofil vor.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Enzalutamid (Xtandi™) sind in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risk-Management-Plan dargelegt.

Die empfohlene Dosis beträgt 160 mg (vier 40 mg Filmtabletten oder zwei 80 mg Filmtabletten) als tägliche Einmalgabe in oraler Form, als Ganzes mit Wasser, zu oder unabhängig von Mahlzeiten.

Eine medikamentöse Kastration mit einem LHRH-Analogen soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

Für Patienten mit toxischen Wirkungen vom Schweregrad ≥ 3 , Patienten mit intolerablen Nebenwirkungen, Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von starken CYP2C8-Inhibitoren, Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung sowie Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sind weiterführende Dosierungsempfehlungen sowie empfohlene Kontrollen in der Fachinformation beschrieben.

Folgende Gegenanzeigen bestehen für eine Therapie mit Enzalutamid: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sowie Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten.

Enzalutamid ist nicht zur Anwendung bei Frauen bestimmt. Außerdem bestehen folgende Warnhinweise: Krampfanfälle in der Vorgeschichte oder andere prädisponierende Faktoren, Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln, Vorsicht bei schwerer Nieren- sowie Leberfunktionsstörung, Patienten mit kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (innerhalb letzter 6 Monate), mit instabiler Angina pectoris (innerhalb letzter 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV (außer bei LVEF $\geq 45\%$), Bradykardie oder unkontrolliertem Bluthochdruck, Möglichkeit der Verlängerung des QT-Intervalls durch ADT, Anwendung zusammen mit zytotoxischer Chemotherapie ist nicht erwiesen, Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz, und Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Zungenödem, Lippenödem, Pharynxödem oder schwere kutane Nebenwirkungen).

Es wurden folgende Wechselwirkungen berichtet: Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf Enzalutamid (starke CYP2C8- und CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren) sowie möglicher Einfluss von Enzalutamid auf andere Arzneimittel (Enzyminduktion, CYP1A2-

und CYP2C8-Substrate, P-gp-Substrate, BCRP-, MRP2-, OAT3- und OCT1-Substrate sowie Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern).

Es gibt kein Antidot für Enzalutamid. Bei Überdosierung sollte die Behandlung abgesetzt und allgemeine supportive Maßnahmen eingeleitet werden (Halbwertszeit 5,8 Tage), da sich das Risiko für Krampfanfälle erhöht.

Astellas gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Die Maßnahmen, welche für Enzalutamid im Risk-Management-Plan zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht worden sind, sind alle als routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Grimm MO, Wirth M, Böhmer D et al. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Langversion 6.0. AWMF-Register-Nummer 043/022OL [online]. 2021. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.0.pdf.
4. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines), Prostate Cancer. Version 2.2021 [online]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management [online]. 2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131>.
6. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer [online]. 2021. URL: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-266 [unveröffentlicht]. 2020.
8. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 381(2): 121-131. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1903835>.
9. 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(6): 466-472. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.007>.
10. 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 CHAARTED Trial. J Clin Oncol 2018; 36(11): 1080-1087. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.75.3657>.

11. 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(11): 1088-1095. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.75.3335>.
12. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 737-746. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1503747>.
13. Astellas Pharma Global Development. A Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (ARCHES) [online]. 2021 [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677896>.
14. Astellas Pharma Global Development Inc (APGD). ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). [online]. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003869-28.
15. 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: Jco1900799. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.19.00799>.
16. 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* 2020: 101097JU0000000000001568. <https://dx.doi.org/10.1097/JU.0000000000001568>.
17. 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(4): 603-614. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.019>.
18. Medical Research Council. Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy [online]. 2020 [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN78818544>.
19. Medical Research Council. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [online]. 2020 [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268476>.

20. University College London. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy [online]. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000193-31.
21. 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(12): 1992-2003. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz396>.
22. 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(3): 442. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.01.002>.
23. 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, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024): 1163-1177. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01037-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01037-5).
24. 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 [online]. 2011 [Zugriff: 16.07.2021]. URL: http://www.stampedetrial.org/media/1079/mrcctu-stampede-protocol-v80_superseded.pdf.
25. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/#dossier>.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 02.06.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/A20-20_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom): Addendum zum Auftrag A20-20; Auftrag A20-62 [online]. 2020 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-62_apalutamid_addendum-zum-auftrag-a20-20_v1-0.pdf.
28. Astellas. Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 19.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Sanofi Genzyme. TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [online]. 2020 [Zugriff: 19.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. EORTC Quality of Life Group. FAQ [online]. [Zugriff: 21.07.2021]. URL: <https://qol.eortc.org/faq/>.

31. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00049-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00049-8).
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) [online]. 2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. 2020 [Zugriff: 13.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf.
35. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). Inzidenz, Fallzahlen für die Jahre 1999-2017 in Deutschland [online]. 2021. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390.
36. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). 1-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2004-2017 in Deutschland [online]. 2021. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390.
37. Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostata (C61). 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen für die Jahre 2004-2017 in Deutschland [online]. 2021. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=81EDD81BACDF9C1F45A4394798629BA8.2_cid390.
38. Axionovo. Docetaxel axios Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de>.
39. Janssen. ZYTIGA 500 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. AstraZeneca. Zoladex 10,8 mg [online]. 2015 [Zugriff: 29.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. APOGEPHA. Profact Depot 9,45 mg [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

42. Ratiopharm. Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

43. IPSEN PHARMA. Pamorelin LA 22,5 mg [online]. 2019 [Zugriff: 29.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

44. FERRING Arzneimittel. FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

45. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A Suchstrategien

Suche in Studienregistern

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(Prostate OR Prostatic) AND (Enzalutamide OR MDV3100 OR MDV-3100)

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Prostate OR Prostatic) AND (Enzalutamide* OR (MDV 3100) OR MDV3100 OR MDV-3100)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Prostate AND enzalutamide OR prostate AND MDV3100 OR prostate AND MDV-3100 OR prostate AND MDV 3100 OR prostatic AND enzalutamide OR prostatic AND MDV3100 OR prostatic AND MDV-3100 OR prostatic AND MDV 3100

Fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten

1. PubMed

Suchoberfläche: NLM

#	Query
1	Hormone sensitive prostate cancer
2	Docetaxel
3	#1 AND #2
4	"The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] OR search[tiab] OR MEDLINE[tiab] OR systematic review[tiab] OR "meta-analysis"[pt:noexp]
5	#3 AND #4

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	hormone sensitive prostate cancer

3. Websites von AHRQ und NICE

Suchstrategie
hormone sensitive prostate cancer

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

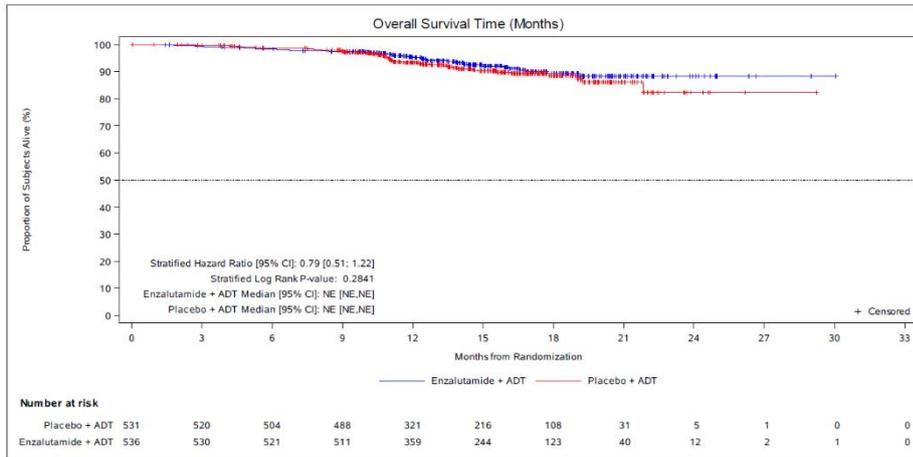


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 14.10.2018)

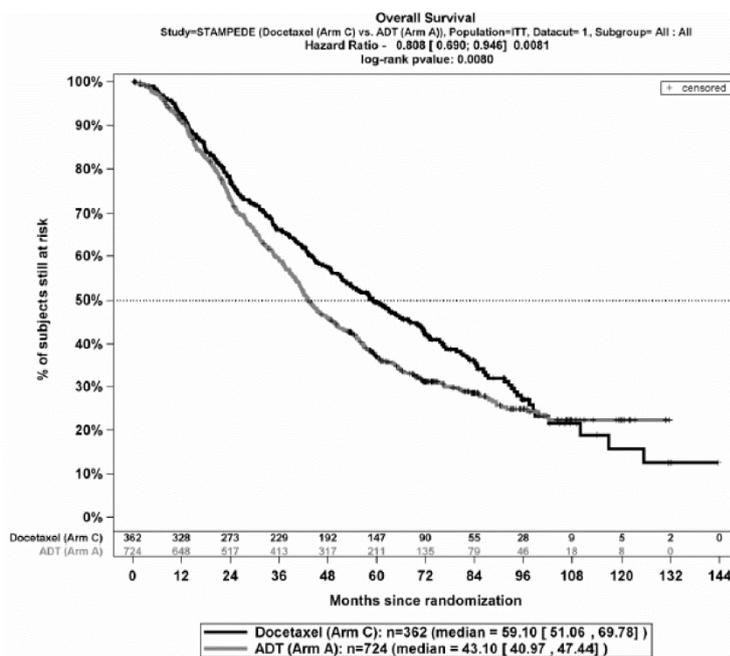


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)

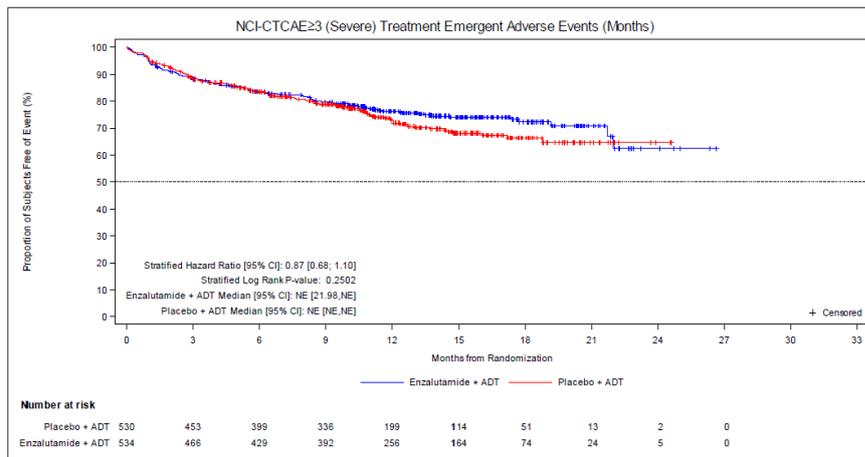


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 14.10.2018)

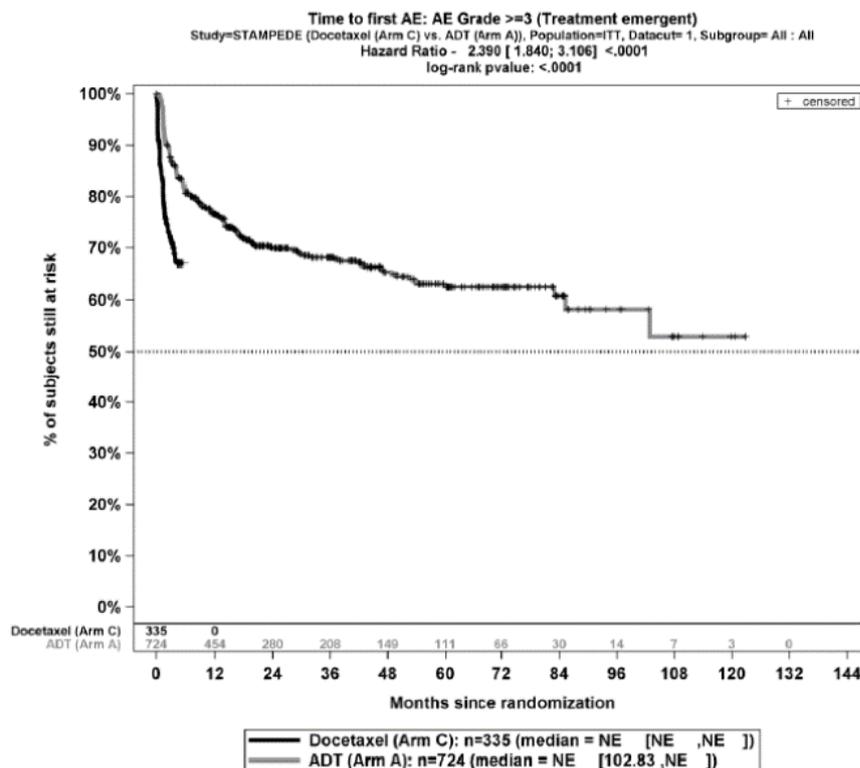


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)

Anhang C Ergänzende Darstellung des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, indirekter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Enzalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon+ ADT		(Placebo +) ADT		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Symptomatische skelettale Ereignisse					
Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT					
ARCHES	536	n. e. 30 (5,6)	531	n. e. 56 (10,5)	0,48 [0,31; 0,76]; 0,001
Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT					
STAMPEDE	362	95,8 [76,4; n. b.] 132 (36,5)	724	49,7 [36,9; 68,4] 357 (49,3)	0,63 [0,51; 0,76]; < 0,001
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^a:					
Enzalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					_b
a. indirekter Vergleich nach Bucher [31]					
b. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt.					
ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

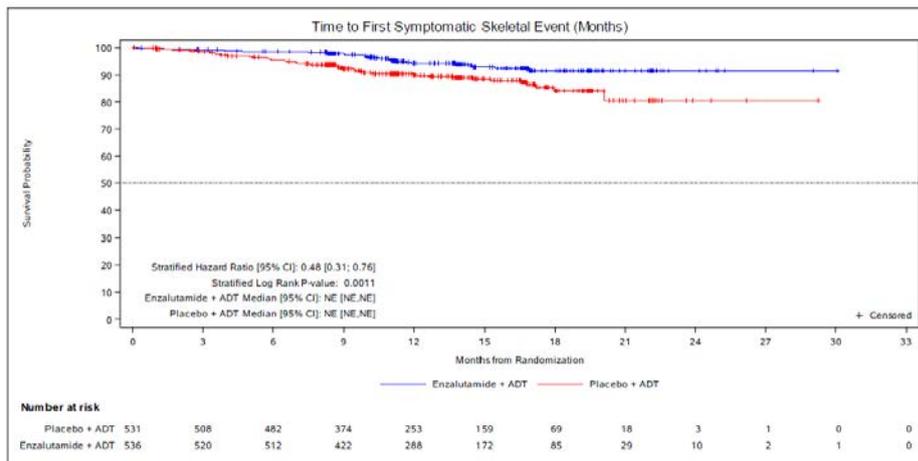


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie ARCHES (Datenschnitt vom 14.10.2018)

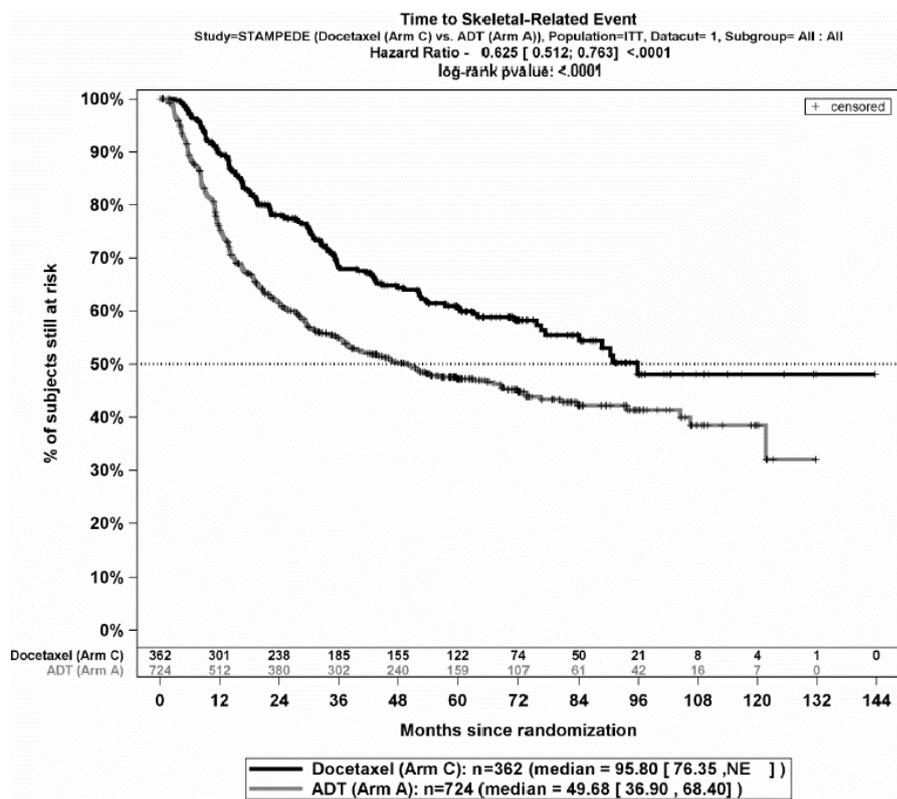


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE (Datenschnitt vom 13.07.2018)

Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen in Modul 4 für beiden Studien keine Daten zu häufigen UEs in der relevanten Teilpopulation vor.

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARCHES) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 534	Placebo + ADT N = 530
Gesamtrate UEs	457 (85,6)	457 (86,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (6,4)	34 (6,4)
Anämie	25 (4,7)	26 (4,9)
Herzerkrankungen	26 (4,9)	21 (4,0)
Augenerkrankungen	20 (3,7)	20 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	138 (25,8)	130 (24,5)
Abdominalschmerz	7 (1,3)	12 (2,3)
Obstipation	27 (5,1)	27 (5,1)
Diarrhö	30 (5,6)	32 (6,0)
Übelkeit	34 (6,4)	28 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	180 (33,7)	149 (28,1)
Fatigue	103 (19,3)	79 (14,9)
Fieber	10 (1,9)	9 (1,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	116 (21,7)	126 (23,8)
Pneumonie	5 (0,9)	11 (2,1)
Harnwegsinfektion	9 (1,7)	11 (2,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	74 (13,9)	61 (11,5)
Untersuchungen (SOC)	103 (19,3)	101 (19,1)
ALT erhöht	12 (2,2)	18 (3,4)
AST erhöht	9 (1,7)	17 (3,2)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (1,9)	15 (2,8)
Gewicht erhöht	34 (6,4)	41 (7,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	60 (11,2)	56 (10,6)
Appetit vermindert	26 (4,9)	15 (2,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	189 (35,4)	189 (35,7)
Arthralgie	65 (12,2)	55 (10,4)
Rückenschmerzen	42 (7,9)	58 (10,9)
Knochenschmerzen	21 (3,9)	26 (4,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	35 (6,6)	22 (4,2)
Myalgie	15 (2,8)	10 (1,9)
Schmerz in einer Extremität	18 (3,4)	21 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	127 (23,8)	95 (17,9)
Schwindelgefühl	27 (5,1)	19 (3,6)
Kopfschmerz	24 (4,5)	18 (3,4)
Parästhesie	12 (2,2)	6 (1,1)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARCHES) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 534	Placebo + ADT N = 530
Psychiatrische Erkrankungen	49 (9,2)	43 (8,1)
Angst	10 (1,9)	7 (1,3)
Schlaflosigkeit	20 (3,7)	20 (3,8)
Erkrankung der Niere und Harnwege	59 (11,0)	82 (15,5)
Hämaturie	16 (3,0)	14 (2,6)
Pollakisurie	12 (2,2)	9 (1,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	47 (8,8)	29 (5,5)
Gynäkomastie	19 (3,6)	7 (1,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	53 (9,9)	52 (9,8)
Husten	13 (2,4)	16 (3,0)
Dyspnö	9 (1,7)	13 (2,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	69 (12,9)	53 (10,0)
Pruritus	12 (2,2)	10 (1,9)
Gefäßerkrankungen	192 (36,0)	142 (26,8)
Hitzewallung	147 (27,5)	112 (21,1)
Hypertonie	43 (8,1)	30 (5,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARCHES)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 534	Placebo + ADT N = 530
SOC^b		
Gesamtrate SUEs	100 (18,7)	106 (20,0)
Herzerkrankungen	13 (2,4)	13 (2,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (2,8)	8 (1,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (1,9)	16 (3,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (2,1)	14 (2,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (1,1)	10 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (2,6)	19 (3,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARCHES)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 534	Placebo + ADT N = 530
SOC^b		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	132 (24,7)	140 (26,4)
Herzerkrankungen	11 (2,1)	11 (2,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2,6)	10 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (2,4)	18 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (1,9)	13 (2,5)
Untersuchungen	17 (3,2)	13 (2,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (1,1)	12 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (3,0)	20 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (3,7)	14 (2,6)
Gefäßerkrankungen	25 (4,7)	14 (2,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + Prednisolon + ADT N = 335	ADT N = 724
	Gesamtrate UEs^x	327 (97,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	139 (41,5)	217 (30,0)
Anämie	91 (27,2)	191 (26,4)
Neutropenie	57 (17,0)	27 (3,7)
Thrombozytopenie	10 (3,0)	16 (2,2)
Herzerkrankungen	25 (7,5)	61 (8,4)
Angina pectoris	6 (1,8)	13 (1,8)
Augenerkrankungen	39 (11,6)	50 (6,9)
Katarakt	1 (0,3)	12 (1,7)
Sehen verschwommen	16 (4,8)	30 (4,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	221 (66,0)	285 (39,4)
Bauch aufgetrieben	3 (0,9)	12 (1,7)
Abdominalschmerz	33 (9,9)	73 (10,1)
Obstipation	83 (24,8)	121 (16,7)
Diarrhö	107 (31,9)	84 (11,6)
Dyspepsie	52 (15,5)	83 (11,5)
Flatulenz	21 (6,3)	72 (9,9)
Übelkeit	72 (21,5)	75 (10,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	230 (68,7)	378 (52,2)
Ermüdung	221 (66,0)	343 (47,4)
Oedem	37 (11,0)	94 (13,0)
Fieber	22 (6,6)	17 (2,3)
Erkrankungen des Immunsystems	29 (8,7)	30 (4,1)
Überempfindlichkeit	28 (8,4)	30 (4,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	56 (16,7)	124 (17,1)
Infektion der unteren Atemwege	8 (2,4)	12 (1,7)
Sinusitis	6 (1,8)	20 (2,8)
Infektion der oberen Atemwege	31 (9,3)	59 (8,1)
Harnwegsinfektion	2 (0,6)	32 (4,4)
Untersuchungen	36 (10,7)	179 (24,7)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (5,1)	71 (9,8)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (0,9)	19 (2,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (3,0)	72 (9,9)
Gewicht erhöht	2 (0,6)	29 (4,0)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + Prednisolon + ADT N = 335	ADT N = 724
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	60 (17,9)
Appetit vermindert	24 (7,2)	61 (8,4)
Hypokalzämie	14 (4,2)	27 (3,7)
Hypokaliämie	5 (1,5)	12 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	120 (35,8)	493 (68,1)
Arthralgie	32 (9,6)	212 (29,3)
Rückenschmerzen	18 (5,4)	110 (15,2)
Knochenschmerzen	60 (17,9)	327 (45,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2 (0,6)	27 (3,7)
Myalgie	28 (8,4)	112 (15,5)
Schmerz in einer Extremität	9 (2,7)	25 (3,5)
Erkrankungen des Nervensystems	113 (33,7)	171 (23,6)
Schwindelgefühl	24 (7,2)	78 (10,8)
Geschmacksstörung	26 (7,8)	3 (0,4)
Kopfschmerz	30 (9,0)	80 (11,0)
Periphere Neuropathie	51 (15,2)	9 (1,2)
Psychiatrische Erkrankungen	74 (22,1)	209 (28,9)
Angst	6 (1,8)	35 (4,8)
Depressive Verstimmung	4 (1,2)	16 (2,2)
Depression	8 (2,4)	44 (6,1)
Schlaflosigkeit	61 (18,2)	153 (21,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	76 (22,7)	340 (47,0)
Chronische Nierenerkrankung	9 (2,7)	59 (8,1)
Hämaturie	1 (0,3)	26 (3,6)
Pollakisurie	68 (20,3)	303 (41,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	87 (26,0)	337 (46,5)
Erektionsstörung	86 (25,7)	322 (44,5)
Gynäkomastie	1 (0,3)	40 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	70 (20,9)	148 (20,4)
Husten	27 (8,1)	71 (9,8)
Dyspnö	43 (12,8)	84 (11,6)
Allergische Rhinitis	9 (2,7)	32 (4,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	148 (44,2)	137 (18,9)
Trockene Haut	24 (7,2)	30 (4,1)
Pruritus	1 (0,3)	26 (3,6)
Ausschlag makulo-papulös	25 (7,5)	69 (9,5)

Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + Prednisolon + ADT N = 335	ADT N = 724
Gefäßerkkrankungen	184 (54,9)	557 (76,9)
Hitzewallung	180 (53,7)	553 (76,4)
Hypertonie	2 (0,6)	43 (5,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. Klassifizierung von UEs erfolgte in der Studie STAMPEDE gemäß CTCAE Version 3.0. Für vorliegende Bewertung wurden die Ereignisse gemäß MedDRA umcodiert; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)

SOC ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + Prednisolon + ADT N = 335	ADT N = 724
Gesamtrate SUEs	96 (28,7)	80 (11,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (11,0)	9 (1,2)
Herzerkrankungen	23 (6,9)	24 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,0)	3 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (3,0)	8 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2,1)	13 (1,8)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten b. Klassifizierung von UEs erfolgte in der Studie STAMPEDE gemäß CTCAE Version 3.0. Für vorliegende Bewertung wurden die Ereignisse gemäß MedDRA umcodiert; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + Prednisolon + ADT N = 335	ADT N = 724
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	108 (32,2)	219 (30,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	59 (17,6)	13 (1,8)
Neutropenie	41 (12,2)	5 (0,7)
Herzerkrankungen	13 (3,9)	26 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (2,7)	18 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (1,8)	16 (2,2)
Ermüdung	2 (0,6)	15 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (3,6)	10 (1,4)
Untersuchungen	5 (1,5)	15 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (0,9)	43 (5,9)
Knochenschmerzen	1 (0,3)	32 (4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (2,4)	13 (1,8)
Gefäßerkrankungen	5 (1,5)	27 (3,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten b. Klassifizierung von UEs erfolgte in der Studie STAMPEDE gemäß CTCAE Version 3.0. Für die vorliegende Bewertung wurden die Ereignisse gemäß MedDRA umcodiert; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang E Folgetherapien

Tabelle 28: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Enzalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie ARCHES, Gesamtpopulation)

Studie Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Enzalutamid + ADT N = 574	Placebo + ADT N = 576
ARCHES		
Gesamt	46 (8,0)	133 (23,1) ^a
Docetaxel	11 (1,9 ^b)	52 (9,0 ^b)
Abirateron	13 (2,3 ^b)	28 (4,9 ^b)
Enzalutamid	4 (0,7 ^b)	28 (4,9 ^b)
Bicalutamid	4 (0,7 ^b)	12 (2,1 ^b)
andere	14 (2,4 ^b)	15 (2,6 ^b)
<p>a. 2 Patienten, die eine Kombination aus Docetaxel und Carboplatin bzw. Docetaxel mit verblindeter Therapie bekamen, wurden sowohl unter Docetaxel als auch unter „andere“, in der Gesamtrate aber nur 1-mal mitgezählt.</p> <p>b. Prozentwerte: eigene Berechnung basierend auf der Gesamtpopulation</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 29: Angaben zu Folgetherapien – direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie n (% ^a)	
	Docetaxel + Prednisolon + ADT N = 362	ADT N = 724
STAMPEDE		
Patienten mit Zweitlinientherapie	246 (68)	578 (80)
Lebensverlängernde Therapien ^b		
Docetaxel	49 (14)	299 (41)
Abirateron	91 (25)	196 (27)
Enzalutamid	51 (14)	113 (16)
Cabazitaxel	29 (8)	36 (5)
Radium-223	21 (6)	36 (5)
weitere Chemotherapie	12 (3)	14 (2)
Weitere Therapien ^b		
Antiandrogene	49 (14)	132 (18)
Dexamethason	41 (11)	130 (18)
Zoledronsäure	28 (8)	97 (13)
Prednisolon / Prednison	41 (11)	85 (12)
Stilboestrol	7 (2)	16 (2)
weitere Bisphosphonate	2 (< 1)	12 (2)
Strontium	178 (49)	451 (62)
a. eigene Berechnungen; Prozentangaben beziehen sich auf alle Patienten im jeweiligen Arm		
b. nur Patienten mit bestätigter Progression		
ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		