

IQWiG-Berichte – Nr. 762

**Apalutamid
(Prostatakarzinom) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-09
Version: 1.0
Stand: 29.04.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

24.01.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-09

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:

- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Judith Gibbert
- Charlotte Guddat
- Michaela Florina Kerekes
- Inga Overesch
- Volker Vervölgyi
- Natalia Wolfram

Schlagwörter: Apalutamid, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT01946204

Keywords: Apalutamide, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT01946204

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	18
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	18
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	30
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	36
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	38
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	38
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	38
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	39
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	39
2.7.3.2 Studienpool	40
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	40
2.7.4.1 Studiendesign und Population	40
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	40
2.7.4.3 Ergebnisse	42

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	42
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	43
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	51
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	52
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	52
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	52
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	52
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	52
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	52
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	53
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	53
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	53
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	53
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	54
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	54
3	Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	58
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	58
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	58
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	58
3.1.3	Patienten in der GKV-Zielpopulation	58
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	61
3.2.1	Behandlungsdauer	62
3.2.2	Verbrauch	62
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	62
3.2.6	Versorgungsanteile	63

3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	63
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	64
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	64
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	64
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	65
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
5	Literatur	69
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	74
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	79
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apalutamid.....	4
Tabelle 3: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apalutamid.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	16
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	17
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	18
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	20
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	21
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	23
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	26
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid + ADT vs. abwartendem Vorgehen + ADT	32
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.....	35
Tabelle 18: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
Tabelle 19: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	64
Tabelle 20: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	65
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	66
Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT \geq 5 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	79

Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT..... 81

Tabelle 24: Häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT..... 82

Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT..... 84

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	74
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für symptomatische Progression – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	74
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	75
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	75
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	76
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore); Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	76
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	77
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	77
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BICR	Blinded Independent Central Review
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Erfassungsbogen)
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EWB	Emotional Wellbeing (emotionales Wohlbefinden)
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
FWB	Functional Wellbeing (funktionales Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
GnRHa	Gonadotropin freisetzendes Hormonanalogon
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MFS	Metastasis-free Survival (metastasenfreies Überleben)
MID	Minimal important Difference
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
nmCRPC	Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
nmPC	Nonmetastatic Prostate Cancer (nicht metastasiertes Prostatakarzinom)
PCWG2	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2
PSA	Prostate-specific Antigen (prostataspezifisches Antigen)
PSADT	PSA Doubling Time (PSA-Verdopplungszeit)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physical Wellbeing (physisches Wohlbefinden)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effect
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social Wellbeing (soziales / familiäres Wohlbefinden)
TOI	Trial Outcome Index
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
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 Apalutamid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.01.2019 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 externer Sachverständiger (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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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 G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apalutamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.01.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) bei erwachsenen Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apalutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon	

Der pU gibt an, der Festlegung des G-BA zu folgen, benennt jedoch die konventionelle ADT (und nicht das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid bei Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, wird die Studie SPARTAN eingeschlossen.

Studiendesign

Die Studie SPARTAN ist eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Apalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit ADT und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem Hochrisiko-nmCRPC. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder zusätzlich zur Studienmedikation die medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga (GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon) beibehalten.

Insgesamt wurden 1207 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 auf beide Studienarme randomisiert. Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte ohne relevante Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfreie Überleben, patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, symptomatische Progression, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Studie ist noch laufend. Nach dem geplanten und vorliegenden Datenschnitt (19.05.2017) wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben und ein Behandlungswechsel der Patienten des Placeboarms auf Apalutamid erlaubt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische Progression und Abbruch wegen UEs für die weiteren Endpunkte als hoch angesehen.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatische Progression

Bei dem Endpunkt symptomatische Progression handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der folgende Ereignisse beinhaltet:

- Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens),

- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie sowie
- Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie.

Für den Endpunkt symptomatische Progression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Die Erhebung des Endpunkts symptomatische Progression in der Studie SPARTAN ist zu begrüßen. Die gewählte Operationalisierung dieses Endpunkts ist allerdings nicht geeignet, die Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen. Die Verknüpfung der Symptomatik mit der Initiierung einer systemischen Therapie, wie in der Studie erfolgt, ist unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Es ist davon auszugehen, dass in der Studie SPARTAN symptomatische Progressionen der Erkrankung aufgetreten sind, die nicht zu einem Wechsel der systemischen Krebstherapie geführt haben. Patienten mit einer symptomatischen Progression der Erkrankung, die sich gegen eine neue systemische Therapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) entscheiden, werden dadurch nicht erfasst. Es ist unklar, ob und wie sich die Effektschätzung ändern würde, wenn die Ereignisse der Progression, die nicht an die systemische Therapie verknüpft sind, miterfasst worden wären. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzen für den Endpunkt symptomatische Progression nicht quantifiziert werden.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung im Gesamtscore des FACT-P zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Nebenwirkungen

schwerwiegende UEs (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

spezifische UEs

- spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC]) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT.

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wird aufgrund der Größe des Effekts trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Aussagesicherheit angenommen und ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT abgeleitet.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT. Es ist allerdings insgesamt fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankungen abbildet.

- spezifische SUEs

Für den Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

- spezifische UEs

Für die Endpunkte Arthralgie (bevorzugter Begriff [PT]), Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und Hypothyreose (PT) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich jeweils

ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

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 Apalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der zusammenfassenden Betrachtung verbleiben auf der Seite der positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei den Nebenwirkungen mit dem Ausmaß erheblich. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Den positiven Effekten stehen ein Hinweis und mehrere Anhaltspunkte für negative Effekte mit teils erheblichem und beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Diese negativen Effekte wiegen die positiven Effekte, die zum Teil ein erhebliches Ausmaß erreichen, jedoch nicht komplett auf.

In der Gesamtschau dieser Ergebnisse ergibt sich für Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT. Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Apalutamid.

Tabelle 3: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon		

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 Apalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) bei erwachsenen Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apalutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon	

Der pU gibt an, der Festlegung des G-BA zu folgen, benennt jedoch die konventionelle ADT (und nicht das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese Abweichung bleibt für die vorliegende Dossierbewertung ohne Konsequenz (siehe Abschnitt 2.7.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Apalutamid (Stand zum 16.01.2019)
- bibliografische Recherche zu Apalutamid (letzte Suche am 16.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Apalutamid (letzte Suche am 16.01.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Apalutamid (letzte Suche am 12.02.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
SPARTAN	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SPARTAN	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit Hochrisiko (PSADT ≤ 10 Monate), nicht metastasiertem kastrationsresistentem ^b Prostatakarzinom	Apalutamid + ADT (N = 806) Placebo + ADT (N = 401)	Screening: bis zu 35 Tage Behandlung: bis zur dokumentierten radiografischen Progression (Entwicklung von Fernmetastasen), Rücknahme der Einverständniserklärung oder inakzeptabler Toxizität Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up oder bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung	234 Zentren in 26 Ländern in Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Russland, Kanada und den Vereinigten Staaten 09.2013–laufend Datenschnitt: 19.05.2017	primär: metastasenfreies Überleben sekundär: Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene 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: während der kontinuierlichen ADT-Gabe: ansteigende PSA-Werte zu 3 Zeitpunkten mit mindestens 1-wöchigem Abstand und einem letzten PSA-Wert > 2 ng/ml</p> <p>c: endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Intervention	Vergleich
SPARTAN	Apalutamid 240 mg/Tag + ADT ^a	Placebo + ADT ^a
<p>Vorbehandlung <u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP17-Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat, Ketoconazol) ▪ radiopharmazeutische Substanzen (z. B. Strontium-89) oder Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T) für nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom ▪ Chemotherapie (außer adjuvant / neoadjuvant) ▪ Antiandrogene der 2. Generation (z. B. Enzalutamid) <p>Begleitbehandlung <u>nicht empfohlen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A4-Induktoren und CYP3A4-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite ▪ starke CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zugelassene Wirkstoffe zur Vermeidung von skelettbezogenen Ereignissen bei soliden Tumoren (z. B. Denosumab); für Behandlung von Osteoporose in den dafür geeigneten Dosen erlaubt, wenn ein stabiles Therapieregime seit 4 Wochen vor Studienbeginn vorliegt ▪ Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die Schwelle für Anfälle herabsetzen <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiotherapie für lokoregionale Beckenerkrankung, chirurgische Eingriffe zur Behandlung lokaler Progression oder von Symptomen (z. B. transurethrale Prostataresektion) ▪ systemische Kortikosteroide (kurzzeitiger Gebrauch ≤ 4 Wochen erlaubt sofern klinisch indiziert) 		
<p>a: chirurgische Kastration oder kontinuierliche Behandlung mit GnRH-Analoga seit ≥ 4 Wochen vor Randomisierung mit Testosteronspiegel < 50 ng/dl ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>		

Studiendesign

Die Studie SPARTAN ist eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der Apalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit ADT und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem Hochrisiko-nmCRPC. Das Vorliegen eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms wurde definiert über eine Prostata-spezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit (PSADT) von ≤ 10 Monaten. Patienten mit (Fern)metastasen durften an der Studie nicht teilnehmen. Das Vorhandensein von Beckenlymphknoten < 2 cm entlang der kurzen Achse (N1) unterhalb der Gabelung der Arteria Iliaca war bei Studieneinschluss jedoch erlaubt. Patienten mit symptomatischen lokoregionären Beschwerden, die eine medizinische Intervention erfordern (wie z. B. eine moderate oder starke Harnwegsobstruktion oder Hydronephrose infolge des primären Tumors), waren ausgeschlossen. Die Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology

Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 haben. Insgesamt entspricht die untersuchte Patientenpopulation asymptomatischen bzw. gering symptomatischen Patienten. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder zusätzlich zur Studienmedikation die medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga (GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon) beibehalten. Im Falle der medikamentösen Kastration sollte der Testosteronspiegel unter 50 ng/dl liegen.

Insgesamt wurden 1207 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 auf beide Studienarme randomisiert eingeschlossen. Stratifizierung erfolgte nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja / nein) und dem Vorhandensein der lokoregionären Erkrankung (N0 / N1).

Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte weitestgehend nach den Vorgaben der Fachinformation [3]. Im Verlauf der Studie wurde die Medikamentenformulierung von 8 mal 30 mg Softgelkapseln täglich auf gemäß Fachinformation 4 mal 60 mg Tabletten unter Beibehaltung der Randomisierung und Verblindung umgestellt. Zu diesem Zeitpunkt neu randomisierte Patienten erhielten die neue Formulierung des Arzneimittels. Patienten, die das Arzneimittel in der Softgelkapsel-Formulierung erhielten, wechselten auf die Tablettenform. Es wird davon ausgegangen, dass die Umstellung unter Beibehaltung der täglichen Gesamtdosis keine relevanten Auswirkungen auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung hat.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur dokumentierten radiografischen Progression (Entwicklung von Fernmetastasen), Rücknahme der Einverständniserklärung oder inakzeptabler Toxizität.

Im Apalutamid-Arm erhielten zum geplanten und vorliegenden Datenschnitt (19.05.2017) 21,7 % der Patienten eine systemische Folgetherapie, im Placeboarm 55,4 %. Bezüglich der Art der Folgetherapie nach Behandlungsende gab es keine Einschränkungen. Die Wahl der Folgetherapie erfolgte verblindet. Im Rahmen der Studie wurde jedoch den Patienten explizit angeboten, als nachfolgende systemische Therapieoption Abirateron zu erhalten, sofern Abirateron nach Einschätzung des Arztes für den jeweiligen Patienten die geeignete Therapieoption war und Abirateron (zusammen mit Prednison oder Prednisolon) im jeweiligen Land die zugelassene Therapieoption für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom darstellt. Die in der Studie am häufigsten verabreichten Folgetherapien waren Abirateron (bezogen auf die Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben: 71,4 % im Apalutamid-Arm bzw. 72,5 % im Placeboarm) und Enzalutamid (bezogen auf die Patienten, die eine Folgetherapie erhalten haben: 11,4 % bzw. 12,6 %).

Primärer Endpunkt der Studie war das metastasenfrem Überleben (MFS), patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, symptomatische Progression, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Studie ist noch laufend. Nach dem geplanten und vorliegenden Datenschnitt (19.05.2017) wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben und ein Behandlungswechsel der Patienten des Placeboarms auf Apalutamid erlaubt.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT bestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das abwartende Vorgehen operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, welche insbesondere die Diagnostik der Krankheitsprogression umfasst. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie [4] soll in der Nachsorge die Anwendung von Bildgebung nicht routinemäßig erfolgen und dem Patienten nicht erforderliche Untersuchungen erspart bleiben. Die Indikation zur Anwendung von Bildgebung soll gezielt mit einer konkreten Fragestellung vorgenommen werden und nur dann zur Anwendung kommen, wenn therapeutische Konsequenzen zu erwarten sind. Als Indikationen zur Bildgebung werden z. B. Änderungen des klinischen Zustands (Symptomzunahme, Änderung des Allgemeinzustands), die unter Umständen weitere Behandlungen erfordern können, genannt.

In der Studie SPARTAN fanden für die Patienten beider Behandlungsarme regelmäßige Visiten im Abstand von 16 Wochen statt. Bei diesen Visiten wurden die Patienten unter anderem radiografisch auf Metastasen mittels Computertomografie und Knochenaufnahmen (Knochenscan) untersucht. Solch eine regelmäßige radiografische Untersuchung ist laut S3-Leitlinie nicht vorgesehen, jedoch fanden die Untersuchungen in der Studie mit 16 Wochen in recht großen Abständen statt. Im Falle des Verdachts auf Krankheitsprogression konnten bereits früher radiografische Untersuchungen vorgenommen werden. Darüber hinaus fanden regelmäßig Untersuchungen statt – auch über das Therapieende hinaus zur Entwicklung von skelettbezogenen Ereignissen, zur Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome sowie zur Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression (in der Studie unter dem Endpunkt symptomatische Progression erfasst, siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.2).

Insgesamt wird das diagnostische Vorgehen in der Studie SPARTAN, trotz der oben beschriebenen Abweichung von der Empfehlung der S3-Leitlinie, als angemessen angesehen und in Verbindung mit der Weitergabe der ADT in der Studie von einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT) ausgegangen.

Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
SPARTAN	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 4 Monate bis zum Tod, Lost to Follow-up, oder Rücknahme der Einverständniserklärung
Morbidität	
symptomatische Progression ^a	alle 4 Monate bis zum Tod, Lost to Follow-up, oder Rücknahme der Einverständniserklärung
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 12 Monate nach Progression, alle 4 Monate
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	bis zu 12 Monate nach Progression, alle 4 Monate
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie	bis zu 28 Tage nach Therapieabbruch
a: zur Operationalisierung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2	
ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

In der Studie SPARTAN wurden die Endpunkte Gesamtüberleben und symptomatische Progression alle 4 Monate bis zum Tod, Lost to Follow-up, oder Rücknahme der Einverständniserklärung nachbeobachtet. Damit liegen für die weitere Nachsorgestrategie der Patienten, die auch Bestandteil der Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen ist (als Konsequenz der Beobachtung), Informationen zu diesen patientenrelevanten Endpunkten vor.

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte aus den weiteren Endpunktkategorien sind dagegen systematisch verkürzt. So wurden die Endpunkte aus der Kategorie Nebenwirkungen lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation zuzüglich 28 Tage erhoben. Die Endpunkte Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden zwar über die Progression hinaus nachbeobachtet, aber maximal bis zu 12 Monaten nach Progression. Zudem wurde trotz der längeren Nacherhebung laut dem statistischen Analyseplan (SAP) bei den Auswertungen zu den Fragebogen European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D) und Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) nur Erhebungen bis zu dem Zeitpunkt in der Auswertung berücksichtigt, ab dem eine Nachfolgetherapie begonnen wurde. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es jedoch erforderlich, dass alle Endpunkte über den gesamten Zeitraum erhoben werden und auch in die Analysen eingehen.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
Charakteristika		
Kategorie		
SPARTAN	N ^a = 806	N ^a = 401
Alter [Jahre], MW (SD)	74 (8)	74 (8)
Gleason-Score bei der Initialdiagnose, n (%)		
< 7	152 (18,9 ^b)	72 (18,0 ^b)
7	291 (36,1 ^b)	146 (36,4 ^b)
> 7	341 (42,3 ^b)	169 (42,1 ^b)
unbekannt	22 (2,7 ^b)	14 (3,5 ^b)
Krankheitsdauer: Zeit von Initialdiagnose bis zur Randomisierung [Jahre], Median [Min; Max]	8,0 [0,3; 30,4]	7,9 [0,8; 26,3]
PSA-Verdopplungszeit, n (%)		
≤ 6 Monate	576 (71,5)	284 (70,8)
> 6 Monate	117 (29,2)	230 (28,5)
ECOG-PS		
0	623 (77,3)	311 (77,6 ^b)
1	183 (22,7)	89 (22,2 ^b)
unbekannt	0 (0)	1 (0,2) ^b
Lymphknotenbefall bei Studienbeginn (N-Klassifikation), n (%) ^c		
N0	673 (83,5)	336 (83,8)
N1	133 (16,5)	65 (16,2)
vorherige Orchiectomie, n (%)	47 (5,8)	24 (6,0)
vorherige Hormontherapie, n (%)		
GnRH-Analoga	780 (96,8)	387 (96,5)
Antiandrogene der 1. Generation	592 (73,4)	290 (72,3)
andere	17 (2,1)	9 (2,2)
Gebrauch von knochenprotektiven Wirkstoffen ^c , n (%)		
ja	82 (10,2)	39 (9,7)
nein	724 (89,8)	362 (90,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	285 (35,4)	134 (33,4)
Europa	395 (49,0)	204 (50,9)
Rest der Welt	126 (15,6)	63 (15,7)
Therapieabbruch, n (%)	314 (39,1)	279 (70,1)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b: eigene Berechnung c: Stratifizierungsmerkmal gemäß IVRS ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; IVRS: Interactive Voice Response System; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt und ca. 50 % der Patienten kamen aus Europa. Das Prostatakarzinom wurde im Median knapp 8 Jahre vor Randomisierung diagnostiziert. Einen Lymphknotenbefall zu Studienbeginn hatten ca. 16 % der Patienten. Bei den meisten Patienten erfolgte die Androgendeprivation durch eine medikamentöse Kastration mittels GnRH-Analoga (ca. 97 %). Knapp 6 % der Patienten hatten eine vorherige Orchiektomie.

Nachbeobachtung

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer der Patienten für einzelne Endpunkte sofern verfügbar.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
SPARTAN	N = 806	N = 401
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	16,92 [0,1; 42,0]	11,17 [0,1; 37,1]
Mittelwert (SD)	17,34 (9,5)	12,4 (8,0)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Die mediane Beobachtungsdauer betrug für die Patienten beider Behandlungsarme 20,3 Monate. Angaben für die einzelnen Studienarme liegen nicht vor. ADT: Androgendeprivationstherapie; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Die mediane Behandlungsdauer ist im Interventionsarm der Studie SPARTAN deutlich länger als im Vergleichsarm (16,9 vs. 11,2 Monate). Der Unterschied der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen ist dabei auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen (19,3 % im Apalutamid-Arm vs. 52,8 % im Placeboarm).

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde bezogen auf die Patienten beider Behandlungsarme im Median 20,3 Monate nachbeobachtet. Für andere Endpunkte liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist davon auszugehen, dass die Unterschiede in Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer ähnlich sind, da diese nur bis zu 28 Tagen nach Therapieabbruch erhoben wurden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SPARTAN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SPARTAN als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - symptomatische Progression

- Gesundheitszustand (gemessen anhand der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des FACT-P-Gesamtscore
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs von Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad ≥ 3
 - Abbruch wegen UEs
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatische Progression ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^b
SPARTAN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ skelettbezogene Ereignisse (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder einer Strahlentherapie des Knochens), ▫ Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie, ▫ klinisch signifikante Symptome aufgrund einer lokoregionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie <p>b: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Arthralgie (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Hypothyreose (PT, UEs)“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)“.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>								

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatische Progression ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^b
SPARTAN	niedrig	niedrig	niedrig	hoch ^c	hoch ^c	hoch ^c	niedrig	hoch ^c	hoch ^c

a: Definiert als Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

- skelettbezogene Ereignisse (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder einer Strahlentherapie des Knochens),
- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie,
- klinisch signifikante Symptome aufgrund einer lokoregionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie

b: Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Arthralgie (PT, UEs)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Hypothyreose (PT, UEs)“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)“.

c: unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Berücksichtigung von Erhebungen bzw. unterschiedlichlichen Beobachtungsdauern; siehe Abschnitt 2.7.4.2

ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Studie SPARTAN als niedrig bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beim Endpunkt symptomatische Progression wird entsprechend der Einschätzung des pU ebenfalls als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) wird aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch bewertet (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der die Ergebnisse beider Endpunkte jeweils als potenziell niedrig verzerrt bewertet.

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wurden bis 28 Tage nach Behandlungsende nachbeobachtet. Die bereits beschriebenen Unterschiede in den Behandlungsdauern und damit einhergehenden Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen, hauptsächlich begründet durch Unterschiede in den Progressionsereignissen zwischen den Behandlungsarmen, führen zu unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Das Verzerrungspotenzial wird daher für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und alle spezifischen UEs jeweils als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird als niedrig bewertet. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt als hoch.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Apalutamid + ADT mit Placebo + ADT bei Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
SPARTAN					
Mortalität					
Gesamtüberleben	806	n. e. 62 (7,7)	401	39,03 [39,03; n. b.] 42 (10,5)	0,70 [0,47; 1,04]; 0,076
Morbidität					
symptomatische Progression	806	n. e. 64 (7,9)	401	n. e. [36,83; n. b.] 63 (15,7)	0,45 [0,32; 0,63]; < 0,001
skelettbezogene Ereignisse (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens)	806	n. e. 25 (3,1)	401	n. e. 18 (4,5)	0,62 [0,34; 1,14]; 0,127
Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie	806	n. e. 35 (4,3)	401	n. e. [36,83; n. b.] 28 (7,0)	0,56 [0,34; 0,92]; 0,022
klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumor- progression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie	806	n. e. 18 (2,2)	401	n. e. 24 (6,0)	0,34 [0,18; 0,62]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-P					
Gesamtscore, Verschlechterung ^b um ≥ 10 Punkte	806	6,60 [5,55; 7,92] 498 (61,8)	401	8,38 [6,47; 12,91] 222 (55,4)	1,06 [0,90; 1,25]; 0,465
prostatakarzinom- spezifische Subskala (PCS), Verschlechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	3,84 [3,71; 4,70] 575 (71,3)	401	3,78 [2,86; 4,80] 266 (66,3)	0,98 [0,84; 1,14]
physisches Wohlbefinden (PWB), Verschlechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	6,57 [5,55; 8,38] 488 (60,5)	401	7,43 [5,59; 11,10] 222 (55,4)	1,02 [0,87; 1,20]
soziales / familiäres Wohlbefinden (SWB), Verschlechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	7,46 [5,59; 11,07] 437 (54,2)	401	4,90 [3,84; 8,38] 218 (54,4)	0,88 [0,75; 1,04]
emotionales Wohlbefinden (EWB), Verschlechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	12,98 [10,87; 18,43] 411 (51,0)	401	14,75 [10,61; n. b.] 176 (43,9)	1,08 [0,90; 1,29]
funktionales Wohlbefinden (FWB), Verschlechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	4,63 [3,78; 5,59] 522 (64,8)	401	6,51 [4,70; 9,26] 224 (55,9)	1,17 [1,00; 1,37]
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	803	0,56 [0,46; 0,72] 775 (96,5)	398	0,76 [0,53; 0,92] 371 (93,2)	–
SUEs (ohne UEs, die zum Tod geführt haben ^c)	803	n. e. 199 (24,8)	398	35,25 [30,00; n. b.] 92 (23,1)	0,79 [0,61; 1,01]; 0,064
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	803	22,44 [17,68; 26,18] 366 (45,6)	398	24,15 [18,53; 30,00] 137 (34,4)	1,13 [0,92; 1,37]; 0,246
Abbruch wegen UEs	803	n. e. 85 (10,6)	398	36,83 [36,83; n. b.] 28 (7,0)	1,33 [0,87; 2,04]; 0,193

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
Arthralgie (PT, UEs)	803	n. e. 126 (15,7) ^d	398	n. e. 30 (7,5)	1,80 [1,21; 2,69]; 0,004
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	803	n. e. 50 (6,2)	398	n. e. 1 (0,3)	23,48 [3,24; 170,03]; 0,002
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	803	n. e. 288 (35,9)	398	n. e. [26,28; n. b.] 90 (22,6)	1,53 [1,21; 1,94]; < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	803	n. e. 38 (4,7)	398	n. e. 39 (9,8)	0,37 [0,23; 0,58]; < 0,001
Hypothyreose (PT, UEs)	803	n. e. 49 (6,1)	398	n. e. 5 (1,3)	4,09 [1,63; 10,30] 0,003
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	803	n. e. 18 (2,2)	398	n. e. 1 (0,3)	7,79 [1,04; 58,49]; 0,046
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	803	n. e. 41 (5,1)	398	n. e. 5 (1,3)	3,05 [1,20; 7,75]; 0,019

a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja vs. nein), Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 b: Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige MID
 c: Unter Berücksichtigung von UEs, die zum Tod geführt haben, hatten 204 (25,4 %) vs. 93 (23,4 %) Patienten ein SUE; Ereigniszeitanalysen liegen nicht vor.
 d: Laut Studienbericht hatten 128 (15,9 %) der Patienten im Apalutamid-Arm mindestens 1 Ereignis.
 ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
 FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall;
 MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT			Placebo + ADT			Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Zyklus 13 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Zyklus 13 MW ^b (SE)	
SPARTAN							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^{c, d})	k. A.	76,17 (17,31)	0,44 (0,55)	k. A.	76,81 (16,88)	-0,60 (0,88)	1,04 [k. A.]; 0,315
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: MW und SE (Änderung Zyklus 13 pro Behandlungsgruppe) sowie MD und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM</p> <p>c: Dargestellt sind Ergebnisse zum Zyklus 13 (entspricht etwa 1 Jahr nach Behandlungsbeginn). Dieser Zeitpunkt wurde ausgewählt, weil danach der Anteil von Patienten mit vorliegendem Fragebogen bezogen auf die Randomisierten abzüglich Verstorbener im Placeboarm nicht mehr ausreichend groß war. Im Studienbericht liegen Ergebnisse für alle Erhebungszeitpunkte bis Zyklus 29 vor. Von diesen ist der Gruppenunterschied für die Zeitpunkte Zyklus 21 und 25 jeweils zugunsten von Apalutamid statistisch signifikant. Zu diesen Auswertungszeitpunkten lagen jedoch nur noch für 45,5 % und 22,0 % bzw. 33,6 % und 14,2 % der Patienten im Apalutamid- und Placeboarm ausgefüllten Fragebogen vor.</p> <p>d: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil von Apalutamid.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D: European-Quality of Life – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische Progression und Abbruch wegen UEs maximal Hinweise abgeleitet werden. Für alle anderen Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, endpunktspezifisch wird die Ausagesicherheit der Ergebnisse jedoch ggf. nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Mortality

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusätzlich zu den Ergebnissen für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU im Dossier Daten zur Validierung des MFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Aus der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und MFS leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Endpunktkategorie

Mortalität ab. Die Daten zur Validierung sind jedoch nicht geeignet, die Validität von MFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung MFS nicht als valides Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.9.4).

Morbidität

Symptomatische Progression

Bei dem Endpunkt symptomatische Progression handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der folgende Ereignisse beinhaltet:

- Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens),
- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie sowie
- Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie.

Für den Endpunkt symptomatische Progression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Die Erhebung des Endpunkts symptomatische Progression in der Studie SPARTAN ist zu begrüßen. Die gewählte Operationalisierung dieses Endpunkts ist allerdings nicht geeignet, die Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen. Die Verknüpfung der Symptomatik mit der Initiierung einer systemischen Therapie, wie in der Studie erfolgt, ist unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Es ist davon auszugehen, dass in der Studie SPARTAN symptomatische Progressionen der Erkrankung aufgetreten sind, die nicht zu einem Wechsel der systemischen Krebstherapie geführt haben. Patienten mit einer symptomatischen Progression der Erkrankung, die sich gegen eine neue systemische Therapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) entscheiden, werden dadurch nicht erfasst. Es ist unklar, ob und wie sich die Effektschätzung ändern würde, wenn die Ereignisse der Progression, die nicht an die systemische Therapie verknüpft sind, miterfasst worden wären (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.2). Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzen für den Endpunkt symptomatische Progression nicht quantifiziert werden.

Der pU leitet ebenfalls einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D, zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenzen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen entspricht der des pU, der auf Basis von Ereigniszeitanalysen (jeweils Zeit bis zur Verbesserung und Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte) keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des FACT-P erhoben. Für die Zeit bis zur Verschlechterung im Gesamtscore des FACT-P zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen entspricht der des pU, der auf Basis von Ereigniszeitanalysen zur Verschlechterung als auch zur Verbesserung keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Systemorganklasse [SOC]), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) (jeweils schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT.

Für den Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ergibt sich aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wird aufgrund der Größe des Effekts trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Aussagesicherheit angenommen und ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT abgeleitet.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesen Endpunkten zwar darstellt, aber aus diesen keinen höheren Schaden ableitet.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT. Es ist allerdings insgesamt fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankungen abbildet. Die unter der SOC aufgetretenen Ereignisse umfassen typische lokoregionäre Symptome des Prostatakarzinoms, bspw. Harnretention oder Hydronephrose.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zum Endpunkt zwar darstellt, aber aus diesen keinen geringeren Schaden ableitet.

SUEs: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)

Für den Endpunkt Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesem Endpunkt darstellt, aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

UEs: Arthralgie (bevorzugter Begriff [PT]), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Hypothyreose (PT)

Für die Endpunkte Arthralgie (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und Hypothyreose (PT) (jeweils UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Er stellt die Ergebnisse für diese Endpunkte dar, leitet aus diesen aber keinen höheren Schaden ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre)
- Region (Nordamerika / Europa / Rest der Welt)
- PSADT (≤ 6 Monate / > 6 Monate)
- Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Die oben genannten Merkmale waren für die Endpunkte MFS und Gesamtüberleben prädefiniert.

Subgruppenanalysen liegen für alle Endpunkte bis auf den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, ausgewertet über die Änderung seit Studienbeginn) und die spezifischen UEs vor.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich keine Effektmodifikationen.

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 [5].

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 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Die Einschätzung wird im Folgenden beschrieben:

Der Endpunkt symptomatische Progression wird der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Bei den spezifischen UEs Arthralgie, Erkrankungen des Nervensystems und Hypothyreose handelt es sich jeweils um Endpunkte der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren. Die weiteren spezifischen UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen werden der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid + ADT vs. abwartendem Vorgehen + ADT

Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 39,03 HR: 0,70 [0,47; 1,04]; p = 0,076	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
symptomatische Progression	n. e. vs. n. e. HR: 0,45 [0,32; 0,63]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
skelettbezogene Ereignisse (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens)	n. e. vs. n. e. HR: 0,62 [0,34; 1,14]; p = 0,127	
Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie	n. e. vs. n. e. HR: 0,56 [0,34; 0,92]; p = 0,022	
klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie	n. e. vs. n. e. HR: 0,34 [0,18; 0,62]; p < 0,001	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Änderung: 0,44 vs. -0,60 MD: 1,04 [k. A.]; p = 0,315	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid + ADT vs. abwartendem Vorgehen + ADT (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
erhoben über FACT-P-Gesamtscore		
Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	6,60 vs. 8,38 HR: 1,06 [0,90; 1,25]; p = 0,465	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs ^d	n. e. vs. 35,25 HR: 0,79 [0,61; 1,01]; p = 0,064	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	22,44 vs. 24,15 HR: 1,13 [0,92; 1,37]; p = 0,246	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. 36,83 HR: 1,33 [0,87; 2,04]; p = 0,193	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Arthralgie (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,80 [1,21; 2,69]; HR ^e : 0,56 [0,37; 0,83]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 23,48 [3,24; 170,03]; HR ^e : 0,04 [0,01; 0,31]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,53 [1,21; 1,94]; HR ^e : 0,65 [0,52; 0,83]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Niere und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,23; 0,58]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^g $KI_o < 0,75$, Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid + ADT vs. abwartendem Vorgehen + ADT (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Hypothyreose (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,09 [1,63; 10,30]; HR ^c : 0,24 [0,10; 0,61]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 7,79 [1,04; 58,49]; HR ^c : 0,13 [0,02; 0,96]; p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,05 [1,20; 7,75]; HR ^c : 0,33 [0,13; 0,83]; p = 0,019	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Die Operationalisierung dieses Endpunkts ist nicht geeignet, die Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen. Es ist unklar, wie sich die potenziell nicht erfassten Ereignisse auf das Ausmaß des Zusatznutzens auswirken. d: Ohne UEs, die zum Tod geführt haben. Unter Berücksichtigung von UEs, die zum Tod geführt haben, hatten 204 (24,8 %) vs. 93 (23,4 %) Patienten ein SUE; Ereigniszeitanalysen liegen nicht vor. e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f: Aufgrund der Größe des Effekts trotz des hohen Verzerrungspotenzials keine Herabstufung der Ergebnissicherheit g: Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische Progression: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^a : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Niere und Harnwege (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthralgie (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Erkrankungen des Nervensystems (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Hypothyreose (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a: Es ist fraglich, ob der Effekt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet ADT: Androgendeprivationstherapie; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der zusammenfassenden Betrachtung verbleiben auf der Seite der positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität und ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden bei den Nebenwirkungen mit dem Ausmaß erheblich. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Den positiven Effekten stehen ein Hinweis und mehrere Anhaltspunkte für negative Effekte mit teils erheblichem und beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen gegenüber. Diese negativen Effekte wiegen die positiven Effekte, die zum Teil ein erhebliches Ausmaß erreichen, jedoch nicht komplett auf.

In der Gesamtschau dieser Ergebnisse ergibt sich für Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Apalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon		

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

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der Einschätzung des pU.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Aragon Pharmaceuticals. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.02.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004322-24.

Aragon Pharmaceuticals. A study of apalutamide (ARN-509) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (SPARTAN): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.02.2019 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01946204>.

Aragon Pharmaceuticals. A study of apalutamide (ARN-509) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (SPARTAN): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.02.2019 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01946204>.

Janssen Pharmaceutical. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 07.12.2016 [Zugriff: 15.02.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-163123>.

Janssen Research & Development. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer: selective prostate AR targeting with ARN-509 (SPARTAN); study ARN-509-003; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen Research & Development. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer: SPARTAN (selective prostate AR targeting with ARN-509); study ARN-509-003; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen Research & Development. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer: SPARTAN (selective prostate AR targeting with ARN-509); study ARN-509-003; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen Research & Development. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer: SPARTAN (selective prostate AR targeting with ARN-509); study ARN-509-003; patient reported outcomes statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2017.

Janssen Research & Development. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer: selective prostate AR targeting with ARN-509 (SPARTAN); study ARN-509-003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(10): 1404-1416.

Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(15): 1408-1418.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT. Der pU zitiert in Modul 3 A, Abschnitt 3.1 zunächst die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA, benennt jedoch nachfolgend als zweckmäßige Vergleichstherapie ausschließlich die konventionelle ADT (also ohne das abwartende Vorgehen). Somit folgt der pU der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur eingeschränkt. Die Abweichung bleibt für die vorliegende Bewertung jedoch ohne Konsequenz, da die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT in der vorliegenden Studie SPARTAN als angemessen betrachtet wird (siehe Abschnitt 2.3.2).

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiena Auswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Apalutamid bei erwachsenen Männern mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, im Vergleich zur konventionellen ADT in Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte zu untersuchen.

Wie bereits in Abschnitt 2.7.1 erwähnt, benennt der pU nicht das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT, sondern lediglich konventionelle ADT als Vergleichstherapie. Die Fragestellung des pU ist mit Blick auf die Vergleichstherapie somit nicht adäquat. Das Vorgehen bleibt für die vorliegende Bewertung jedoch ohne Konsequenz. Zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie SPARTAN siehe Abschnitt 2.3.2.

Darüber hinaus benennt der pU in Abschnitt 4.2.1 des Moduls 4 A Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 2.7.4.3.2.

Einschlusskriterien

Die vom pU festgelegten Einschlusskriterien sind bis auf die Festlegung des Komparators (siehe Abschnitt 2.7.1) geeignet, relevante Studien zu identifizieren.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise, dass die Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Der pU hat die Suche im ICTRP Search Portal auf die Studienphasen 2 bis 4 eingeschränkt. Für Registereinträge aus einzelnen Studienregistern (z. B. Netherlands Trial Register) sind im ICTRP Search Portal keine auslesbaren Studienphasen hinterlegt, sodass diese nicht gefunden werden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist aufgrund des beschriebenen Mangels bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzlich relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1 und 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung von Apalutamid bei erwachsenen Männern mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, umfasst die Studie SPARTAN. Die Studie ist für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu der Patientenpopulation der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Studiendesign

Das Studiendesign der Studie SPARTAN ist weitestgehend hinreichend beschrieben. Allerdings fehlen Angaben zum Anteil der Patienten, die die Studie abgebrochen haben, sowie für alle Endpunkte Angaben zur Beobachtungsdauer, die auch nicht den Studienunterlagen zu entnehmen sind (siehe Tabelle 9 und Tabelle 10).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt für die Studie SPARTAN den Anteil der Patienten aus Europa (ca. 50 %) und weist darauf hin, dass die Mehrheit der Patienten weiß ist. Darüber hinaus gibt der pU an, dass sich aus den Subgruppenanalysen der Endpunkte keine Belege für pharmakokinetische oder -dynamische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergeben, sodass davon ausgegangen werden könne, dass die vorliegende Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sei.

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

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Methodik

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Ergebnisse

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird als niedrig bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Das Ergebnis für die Endpunkte Gesamtüberleben und symptomatische Progression wird jeweils als potenziell niedrig verzerrt bewertet. Dies entspricht ebenfalls der Einschätzung des pU.

Demgegenüber werden die Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) abweichend vom pU jeweils als potenziell hoch verzerrt eingestuft, wie im Folgenden begründet wird. Die Nachbeobachtung bei diesen Endpunkten erfolgte bis zu 12 Monate nach Progression und war somit an die Behandlungsdauer gekoppelt. In der Auswertung dieser Endpunkte wurden dabei laut dem SAP nur Erhebungen bis zu dem Zeitpunkt berücksichtigt, ab dem eine Nachfolgetherapie begonnen wurde. Dies war für 175 (21,7 %) und 222 (55,4 %) der Patienten des Apalutamid-Arms bzw. des Placeboarms der Fall. Auf Basis der Ergebnisse zum MFS lässt sich schließen, dass im Placeboarm bereits zu früheren Zeitpunkten mehr vorliegende Erhebungen nicht in die Auswertung eingegangen sind als im Apalutamid-Arm. Hieraus ergeben sich unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen. Daraus resultiert für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial.

Unklar ist im Übrigen, wie – zumindest im Falle der Auswertung des Endpunkts Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D) mittels des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) – für die verschiedenen Zeitpunkte teilweise mehr Patienten eingehen konnten als jeweils Fragebogen vorlagen. So seien laut Angaben im Studienbericht für Zyklus 6 beispielsweise 334 Patienten im Kontrollarm in die MMRM-Auswertung der EQ-5D VAS eingeflossen, obwohl der pU im Dossier angibt, dass bei nur 301 Patienten ein Rücklauf verzeichnet wurde. Solche Fälle liegen für mehrere Zeitpunkte in beiden Behandlungsarmen vor.

Die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) werden analog der Einschätzung des pU als potenziell hoch verzerrt bewertet. Grund sind unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Behandlungsdauern (Median: 16,92 vs. 11,17 Monate) und damit unterschiedlichen Beobachtungsdauern (bis 28 Tage nach Behandlungsabbruch). Das Ergebnis für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird abweichend vom pU als niedrig verzerrt bewertet.

Die Ergebnisse zu den spezifischen UEs (Arthralgie [UEs], Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes [schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3], Erkrankungen des Nervensystems [UEs], Erkrankungen der Niere und Harnwege [schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3], Hypothyreose [UEs], allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort [schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3] sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen [SUEs]), für die der pU keine separate Bewertung des Verzerrungspotenzials vorgenommen hat, werden ebenfalls aufgrund einer möglichen informativen Zensierung bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern als potenziell hoch verzerrt bewertet.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische Progression, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore) sowie die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Auswertung führt der pU mittels Cox-Regression stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja vs. nein) sowie Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) durch. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden die MMRM-Analysen (mit Wert zu Studienbeginn, Visite, Behandlung und Interaktion zwischen Visite und Behandlung als feste Effekte sowie der individuellen Person als zufälliger Effekt) herangezogen. Es wird das Ergebnis zum Zyklus 13 (entspricht etwa 1 Jahr nach Behandlungsbeginn) herangezogen, weil nach diesem Zeitpunkt der Anteil von Patienten mit vorliegendem Fragebogen bezogen auf die Randomisierten abzüglich Verstorbener nicht mehr ausreichend groß war.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Studie SPARTAN durchgeführt wurden. Der pU legt Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten MFS, Gesamtüberleben und zu den Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen vor.

Für die Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben die primär geplante, stratifizierte Analyse herangezogen (siehe oben). Die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen werden nicht herangezogen und daher nicht kommentiert.

Der Endpunkt MFS wird nicht als Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen (zur Begründung siehe Abschnitte 2.7.4.3.2 und 2.7.9.4). Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen sind für die Nutzenbewertung daher nicht relevant und werden nicht kommentiert.

Der pU präsentiert darüber hinaus Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen unter Ausschluss von Ereignissen, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten. Diese Analysen werden nicht herangezogen, zur Kommentierung der vorgelegten Analysen siehe Abschnitt 2.7.4.3.2.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund.

Morbidität

- MFS als Surrogat für Gesamtüberleben: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt MFS war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum 1. Auftreten einer durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) bestätigten radiografisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfernmetastase, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund.

Der pU verwendet den Endpunkt MFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben. Er legt dazu in Abschnitt 4.5.4 des Dossiers eine Surrogatvalidierung vor und schlussfolgert daraus, dass aus deren Ergebnissen für das MFS in der Studie SPARTAN mit ausreichender Sicherheit vorhergesagt werden könne, dass ein signifikantes Ergebnis für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben resultieren wird. Die vom pU vorgelegten Analysen sind jedoch nicht geeignet, die Validität des Surrogats MFS für das Gesamtüberleben für die vorliegende Indikation zu belegen. Für eine ausführliche Beschreibung der Surrogatvalidierung des pU siehe Abschnitt 2.7.9.4.

- Zeit bis zur Metastasierung: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Zeit bis zur Metastasierung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum 1. Auftreten einer durch das BICR bestätigten radiografisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfernmetastase.

Der pU begründet die Patientenrelevanz mit einer Eskalation der Erkrankung. Diese bedeute für den Patienten einen absehbaren Verlust einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise und gehe mit dem absehbaren Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Beschwerden einher. Das Auftreten von Fernmetastasen markiere damit eine zu erwartende und damit in Konsequenz patientenrelevante Verschlechterung des Gesundheitszustands. Die bei metastasierten Patienten deutlich verkürzte Lebenserwartung bedinge zudem eine bewusste und belastende Auseinandersetzung mit dem absehbaren eigenen Tod. Des Weiteren beeinflusse die Entwicklung von Fernmetastasen das individuelle Behandlungsmanagement und damit die Therapiesteuerung, was als weiteres, unmittelbar wahrzunehmendes Ereignis dem Patienten die Eskalation der Erkrankung vor Augen führe.

Die Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz wird nicht geteilt. In der vorliegenden Studie basiert der Endpunkt allein auf einem radiografischen Verfahren und damit nicht auf einer vom Patienten selbst wahrnehmbaren Symptomatik. Eine Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen Metastasen ist somit nicht möglich. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts zielt primär auf die Veränderungen in der Symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und in dem Gesundheitszustand. All diese Endpunkte wurden in der Studie SPARTAN direkt erfasst und für die Bewertung herangezogen. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Gesundheitszustand zu zeigen, wäre eine längere Erfassung der Daten über die Folgetherapie hinaus, analog dem Endpunkt Gesamtüberleben notwendig gewesen.

- Radiografisches progressionsfreies Überleben, 2. progressionsfreies Überleben: jeweils nicht eingeschlossen

Das radiografische progressionsfreie Überleben war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur 1. Dokumentation einer durch das BICR bestätigten radiografischen Progression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund. Im Gegensatz zu dem oben beschriebenen Endpunkt MFS beinhaltet der Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben zusätzlich die Komponente einer lokoregionären radiografischen Progression. Das radiografische progressionsfreie Überleben wurde in der Studie anhand der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien 1.1. definiert.

Das 2. progressionsfreie Überleben war in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur 2. durch den Prüfarzt bewerteten Dokumentation einer Progression (prostata-spezifisches Antigen [PSA], radiografisch, symptomatisch oder jegliche Kombination) oder Tod aus jeglichem Grund.

Der pU zieht beide Endpunkte im Dossier nur als unterstützende Evidenz heran, hebt jedoch für den Endpunkt radiografisches progressionsfreies Überleben hervor, dass dieser analog dem Endpunkt Zeit bis zur Metastasierung eine wichtige Bedeutung für die Patienten habe.

Beide Endpunkte werden nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens von Apalutamid herangezogen. Sie basieren auch auf radiografischen Verfahren und nicht (allein) auf einer vom

Patienten selbst wahrnehmbaren Symptomatik. Somit sind beide Endpunkte in der vorliegenden Operationalisierung nicht patientenrelevant. Wie oben für den Endpunkt Zeit bis zur Metastasierung erwähnt, wurden in der Studie SPARTAN die Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand direkt erfasst und werden für die Bewertung herangezogen.

- Zeit bis zur symptomatischen Progression: eingeschlossen

Bei dem Endpunkt symptomatische Progression handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt. Dieser war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse:

- Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens)
- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie sowie
- Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie

Analog dem Endpunkt Gesamtüberleben wurde der Endpunkt über den Therapieabbruch hinaus bis zum Tod, Lost to Follow-up, oder Rücknahme der Einverständniserklärung erhoben. Bis zum Abbruch der Studienmedikation erfolgte die Erfassung aller Ereignisse im elektronischen Erfassungsbogen (eCRF) über die Verknüpfung mit assoziierten UEs. Die in der Operationalisierung des Endpunkts festgelegten assoziierten Begleitmedikationen (systemische Krebstherapie) oder Begleitbehandlungen (chirurgische Intervention, Strahlentherapie) wurden zusätzlich dokumentiert. Ab dem Zeitpunkt nach dem Abbruch der Studienmedikation wurden die Ereignisse nicht mehr mit den assoziierten UEs verknüpft, sondern über eine Beschreibung der entsprechenden Symptomatik im CRF dokumentiert. Die Begleitmedikationen bzw. -behandlungen mussten weiterhin angegeben werden.

Der pU leitet die Relevanz dieses Endpunkts aus der unmittelbaren Patientenrelevanz der darin enthaltenen Einzelereignisse ab. Er führt aus, dass sich das Prostatakarzinom regelhaft über die erhobenen Symptome manifestiere. Sofern ein klinischer Progress auftritt, sei er mindestens mit 1 der Einzelereignisse aus diesem kombinierten Endpunkten verbunden. Der Endpunkt ermögliche damit eine ganzheitliche Betrachtung der Krankheitslast für die Patienten. Der pU stellt sowohl das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt dar, als auch deren 3 Einzelkomponenten.

Der Endpunkt symptomatische Progression wird in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Alle Komponenten des Endpunkts stellen unmittelbar patientenrelevante Ereignisse dar. Die Operationalisierung des Endpunkts ist aufgrund der Definition der Komponente „Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der

Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie“ jedoch nicht geeignet, das Konzept der symptomatischen Progression umfassend abzubilden, was nachfolgend begründet wird:

Sowohl eine spürbare Schmerzprogression als auch eine spürbare Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome stellen unmittelbar patientenrelevante Ereignisse dar. Die Verknüpfung der Symptomatik mit der Initiierung einer systemischen Therapie, wie in der Studie erfolgt, ist jedoch unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Es ist davon auszugehen, dass in der Studie SPARTAN symptomatische Progressionen der Erkrankung aufgetreten sind, die nicht zu einem Wechsel der systemischen Krebstherapie geführt haben. Patienten mit einer symptomatischen Progression der Erkrankung, die sich gegen eine neue systemische Therapie, aber für eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) entscheiden, werden dadurch nicht erfasst. Wie groß der Anteil der aufgrund der Operationalisierung nicht erfassten Ereignisse ist, kann aus den Studienunterlagen (auch nachträglich) nicht geschätzt werden.

Aufgrund der Größe des Effekts für den kombinierten Endpunkt und der gleichen Effektrichtung der Ergebnisse seiner Einzelkomponenten wird jedoch davon ausgegangen, dass die oben beschriebene Einschränkung in der Operationalisierung der Komponente „Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome“ nicht zu einer maßgeblichen Änderung des Effekts für den kombinierten Endpunkt führt. Es ist dennoch unklar, ob und wie sich die Effektschätzung ändern würde, wenn die Ereignisse der Progression, die nicht an die systemische Therapie verknüpft sind, miterfasst worden wären. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzen für den Endpunkt symptomatische Progression nicht quantifiziert werden.

Insgesamt ist die Erhebung des Endpunkts symptomatische Progression in der Studie zu begrüßen. Die Entscheidung für eine symptomatische Progression hätte jedoch nicht ausschließlich abhängig davon erfolgen sollen, ob in deren Folge eine systemische Krebstherapie eingeleitet wird. Um das Konzept der symptomatischen Progression in der Studie möglichst umfassend abzubilden, wäre es erforderlich, die Operationalisierung der Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome zumindest zusätzlich an eine supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) zu verknüpfen. Die für die Progression relevanten Symptome sollten möglichst vorab definiert werden. Bei einer Erfassung über UEs wäre dies, wie in anderen Studien auch, über eine vorab definierte Liste relevanter PTs möglich. Bevorzugt sind jedoch patientenberichtete Fragebogen geeignet, die die spezifische Symptomatik und deren Relevanz für den Patienten explizit erfassen, zumal gezeigt wurde, dass die regelmäßige Erhebung über patientenberichtete Endpunkte dazu beitragen kann, die Prognose der Patienten zu verbessern [6,7]. Grundsätzlich sollte, wie in der Studie SPARTAN, diese Erhebung über den Therapieabbruch hinaus verblindet erfolgen, um eine potenzielle Verzerrung bei der offenen Beurteilung des Arztes zu vermeiden.

Ergänzend zu den obigen Ausführungen zum Endpunkt ist zu erwähnen, dass die Komponente des Endpunkts skelettbezogene Ereignisse an sich einen kombinierten Endpunkt darstellt. In so einem Fall ist die getrennte Auswertung aller Teilkomponenten wünschenswert.

- Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie war in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen, zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom. Der pU begründet die Patientenrelevanz dieses Endpunkts damit, dass der Beginn einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie einen gravierenden Einschnitt in das Leben der Patienten bedeutet. Die Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie gehe neben physischen Belastungen auch mit einem besonderen Risiko für potenziell auftretende Nebenwirkungen einher.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts zielt primär auf Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ab. Sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Nebenwirkungen wurden in der Studie SPARTAN direkt erfasst. Um die vom pU dargelegten möglichen Auswirkungen auf die Nebenwirkungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu zeigen, wäre eine längere Erfassung der Daten über die Progression hinaus – analog dem Endpunkt Gesamtüberleben – notwendig gewesen.

- Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D): eingeschlossen

Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels der VAS des EQ-5D erhoben. Hierfür ordnen Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den bestmöglichen Gesundheitszustand.

Die Erhebung des Gesundheitszustands mittels der EQ-5D VAS ist patientenrelevant. Der pU legt im Modul 4 A für diesen Endpunkt Ereigniszeitanalysen jeweils zur Verschlechterung und Verbesserung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte vor. Der pU bezieht sich zur Validität dieses kleinsten relevanten Unterschieds (MID) auf die Arbeit Pickard 2007 [8]. Diese Arbeit ist allerdings nicht geeignet, um die Validität dieser MIDs für den EQ-5D VAS zu zeigen. Eine tiefere Diskussion zur Validität dieser Responsekriterien ist in der Nutzenbewertung A18-33 [9] zu finden.

In der vorliegenden Bewertung werden die Mittelwertdifferenzen der VAS des EQ-5D herangezogen.

- PSA-Ansprechrates, Zeit bis zur PSA-Progression: jeweils nicht eingeschlossen

Die PSA-Ansprechrates wurde in der Studie SPARTAN definiert als Anteil an Patienten mit einem mindestens 50%igen Rückgang des PSA-Werts zum Baselinewert gemäß den Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2). Die Zeit bis zur PSA-Progression wurde definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Eintritt

der Kriterien für eine PSA-Progression gemäß PCWG2. Der pU zieht beide Endpunkte nur als unterstützende Evidenz, „ohne eigenständige Patientenrelevanz“, heran.

Beide Endpunkte werden nicht zur Beurteilung des Zusatznutzens von Apalutamid herangezogen. Die Beurteilung der PSA-Progression und des PSA-Ansprechens beruhen auf Labordiagnostik und nicht auf einer für den Patienten wahrnehmbaren Symptomatik. Damit sind die Endpunkte in dieser Operationalisierung nicht patientenrelevant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P): eingeschlossen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des Fragebogens FACT-P erhoben.

Der FACT-P setzt sich aus 5 Subskalen zusammen:

- 4 Domänen des generischen Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G):
 - physisches Wohlbefinden (PWB)
 - funktionales Wohlbefinden (FWB)
 - soziales / familiäres Wohlbefinden (SWB) und
 - emotionales Wohlbefinden (EWB)
- 1 Subskala zu prostatakarzinomspezifischen Beeinträchtigungen

Die generischen Domänen bestehen aus 27 Fragen. Das prostatakarzinomspezifische Zusatzmodul besteht aus 12 Fragen zur krankheitsspezifischen Symptomatik.

Der pU legt neben Daten zu den 5 Subskalen und zum Gesamtscore des FACT-P zusätzlich Daten zu verschiedenen Kombinationen der Subskalen des FACT-P vor. Diese beinhalten (1) Auswertungen zu FACT-G (siehe oben), (2) Trial Outcome Index (TOI) bestehend aus den Subskalen PWB, FWB und PCS sowie (3) zur Schmerzsubskala bestehend aus 4 schmerzbezogenen Fragen des PCS und PWB.

Der pU leitet den Zusatznutzen anhand von Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung und Zeit bis zur Verbesserung um jeweils skalenspezifische Responsekriterien ab.

Diesem Vorgehen wird nur teilweise gefolgt. Die mittels FACT-P gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als patientenrelevant angesehen. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird ausschließlich der FACT-P-Gesamtscore verwendet, da dieser die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten umfassend abbildet. Für die Auswertung des FACT-P-Gesamtscore wird die im Studienbericht präspezifizierte Verschlechterung um das

Responsekriterium von mindestens 10 Punkten betrachtet. Diese MID war ebenfalls präspezifiziert und stellt zudem ein validiertes Responsekriterium dar [10]. Die einzelnen Subskalen des FACT-P werden ergänzend dargestellt.

Der pU präsentiert darüber hinaus Daten zu einer Schmerzsubskala des FACT-P. Diese beinhaltet alle 4 Fragen zu Schmerzen aus dem FACT-P. Die Subskala ist nicht validiert und wird auch nicht auf der Webseite FACIT.org für den FACT-P gelistet. Darüber hinaus ist es unklar, ob der Endpunkt im Protokoll präspezifiziert war. Daher wird dieser Endpunkt nicht für die Bewertung herangezogen. Dessen ungeachtet zeigen sich bei den vom pU vorgelegten Auswertungen zur Verschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch der pU leitet selbst keinen Zusatznutzen auf Basis der Schmerzsubskala des FACT-P ab.

Allgemein ist anzumerken, dass der Endpunkt Schmerz in der vorliegenden Indikation eine besondere Bedeutung hat. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum der pU keinen separaten patientenberichteten Fragebogen zum Endpunkt Schmerzen in der Studie SPARTAN eingesetzt hat. Dies wäre durchaus möglich gewesen: Zur Erhebung von Schmerzen existieren validierte Instrumente wie beispielsweise der Brief Pain Inventory – Short Form.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- UEs, die zum Tod führen: nicht separat eingeschlossen

Der pU legt im Dossier Ereigniszeitanalysen für den Endpunkt SUEs vor, diese beinhalten jedoch nicht die UEs, die zum Tod geführt haben. Die Ergebnisse für die UEs, die zum Tod geführt haben, legt der pU als eigenständigen Endpunkt vor.

Für die Bewertung der SUEs sind Ereigniszeitanalysen aller SUEs, inklusive Ereignisse, die zum Tod geführt haben, relevant. Diese liegen jedoch nicht vor. Nach Sichtung der Daten zu UEs, die zum Tod geführt haben, erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass sich das Ergebnis für SUEs unter ihrer Berücksichtigung maßgeblich geändert hätte. In der vorliegenden Dossierbewertung werden daher die Ereigniszeitanalysen für SUEs ohne UEs, die zum Tod geführt haben, dargestellt. Die entsprechende Anzahl unter Berücksichtigung der Patienten mit UEs, die zum Tod geführt haben, wird ergänzend angegeben.

- Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen

Ergänzende Anmerkung zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen

Der pU legt für die einzelnen UE-Kategorien UE, SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und UEs, die zum Tod führten, zusätzlich Post-hoc-Ergebnisse unter Ausschluss von UEs, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden nur die primär geplanten Analysen ohne Ausschluss von UEs, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, berücksichtigt, und zwar aus dem folgenden Grund:

Der Versuch des pU, UEs, die der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind, nicht bei der Analyse von UEs zu berücksichtigen, ist grundsätzlich nachvollziehbar. Es ist jedoch unklar, ob durch dieses stark eingeschränkte Vorgehen (nur tagesgleich auftretende UEs) die UEs, die der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind, möglichst umfassend erfasst werden. Betrachtet man beispielsweise die SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege, bei der davon auszugehen ist, dass ein relevanter Anteil der Ereignisse dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen ist, so wird ersichtlich, dass durch dieses Vorgehen lediglich 3/387 (0,008 %) Patienten mit der SOC Erkrankungen der Niere und Harnwege ausgeschlossen wurden. Zudem ist die Operationalisierung des Endpunkts symptomatische Progression in der Studie an sich nicht geeignet, die Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen (siehe oben). Bei der Berücksichtigung der UEs, die tagesgleich mit der symptomatischen Progression aufgetreten sind, werden relevante Ereignisse der Progression somit ohnehin nicht aus den UEs rausgerechnet.

Andererseits werden durch das Vorgehen des pU auch in seltenen Fällen Patienten mit UEs ausgeschlossen, deren Einstufung in die Kategorie Nebenwirkungen zumindest fraglich ist (z. B. n = 1 für das PT Übelkeit oder n = 1 für das PT Erbrechen). Unabhängig von den erwähnten methodischen Kritikpunkten unterscheiden sich die Ereignisraten der Ergebnisse mit und ohne Ausschluss von UEs, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, nur marginal.

- Spezifische UEs: eingeschlossen, mit Abweichungen von der Auswahl des pU

Der pU legt für die Nebenwirkungen Ereigniszeitanalysen für UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) und für SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs (in der SOC oder im PT $\geq 1\%$ in mindestens 1 Studienarm) vor. Auf Basis dieser Analysen diskutiert der pU Ergebnisse für die UEs mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen in der SOC.

Darüber hinaus legt der pU in Modul 4 A eine Auswahl von UEs von besonderem Interesse vor, die im finalen SAP nach im Dossier vorliegendem Datenschnitt definiert wurden. Diese sind: Hautauschlag, Stürze, Frakturen, Krampanfälle und Hypothyreose. Die Auswahl des pU basiert teils auf standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQs) oder modifizierten SMQs. Die Ergebnisse für die spezifischen UEs zieht der pU nicht bei seiner Ableitung des Zusatznutzens heran.

Dem Vorgehen des pU, die spezifischen UEs nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen, wird nicht gefolgt. Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Arthralgie (PT, UEs)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3). Zusätzlich zur SOC-Ebene legt der pU Ergebnisse für die SMQ Hautausschlag vor. Diese ist zwar dafür geeignet, die Ereignisse sensitiver zu erfassen. Es liegen allerdings ausschließlich Ereigniszeitanalysen für die Ebene der UEs vor, nicht allerdings für die für die Bewertung maßgeblich relevanten schweren UEs.
- Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)
- Hypothyreose (PT, UEs). Für den Endpunkt Hypothyreose legt der pU eine Auswertung auf Basis von SMQs vor. Das Ergebnis für diese SMQ beruht maßgeblich auf dem PT Hypothyreose. Die SMQ Hypothyreose erfasst aber auch wenige weitere über den PT Hypothyreose hinausgehende PTs, die überwiegend Laborparameter beinhalten und wird daher nicht herangezogen. Beide Auswertungen (über die SMQ oder die PT Hypothyreose) kommen bezüglich der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens zum gleichen Ergebnis.
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)
- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)
- Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs). Die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen beinhaltet sowohl den PT Sturz als auch größtenteils PTs zu Frakturen, die der pU als UEs vom besonderen Interesse definiert (siehe oben). Diese werden vom pU getrennt als PT Sturz und modifizierte SMQ Frakturen dargestellt, allerdings ausschließlich auf UE-Ebene, und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 A eine Vielzahl von Subgruppenmerkmalen, die in der eingeschlossenen Studie für die Endpunkte Gesamtüberleben und MFS a priori definiert wurden (siehe Dossier Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.5). Folgende Subgruppenmerkmale werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevant erachtet und für die Bewertung herangezogen:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre)
- Region (Nordamerika / Europa / Rest der Welt)
- PSADT (≤ 6 Monate / > 6 Monate)
- Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apalutamid herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apalutamid herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apalutamid herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass die Studie SPARTAN die Evidenzstufe 1b hat und die Ergebnisse aufgrund der vergleichbaren Charakteristika der Patienten in der Studie und im deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden können. Er stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig ein. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse stuft der pU für alle Wirksamkeitsendpunkte als niedrig und für alle Verträglichkeitsendpunkte als hoch ein. Insgesamt sei die Aussagekraft der Studie SPARTAN als hoch einzustufen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich wenige Abweichungen in der Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Der pU begründet seine Einschätzung mit einem Anhaltspunkt für bzw. Hinweis auf jeweils einen beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunktkategorien Mortalität bzw. Morbidität. Für die Endpunktkategorien gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen könne weder ein Zusatznutzen noch geringerer Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Relevanz der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Dies betrifft insbesondere den Einschluss einzelner Endpunkte (z. B. MFS). Die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in Abschnitt 2.5 dargestellt.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apalutamid eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Apalutamid herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU stellt in seiner Nutzenbewertung Ergebnisse zu dem Endpunkt MFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben dar.

In Abschnitt 4.5.4 des Dossiers begründet der pU die Verwendung von MFS als Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben. Er führt aus, dass aus den Ergebnissen zum vorliegenden Datenschnitt der Studie SPARTAN noch keine statistisch tragfähige Aussage zum Gesamtüberleben getroffen werden könne, jedoch ein numerischer Vorteil mit einer ca. 30%igen Reduktion des Sterberisikos vorliege. Da nach dem vorliegenden Datenschnitt ein Therapiewechsel für die Patienten im Kontrollarm auf Apalutamid erlaubt wurde, sei gemäß pU nicht zu erwarten, dass Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben aus einem späteren Datenschnitt eine abschließende Bewertung möglich machen. Aus diesem Grund sei die Surrogatvalidierung von zentraler Bedeutung.

Das Ziel der vom pU vorgelegten Surrogatvalidierung ist es, den Endpunkt MFS als Surrogat für das Gesamtüberleben im nicht metastasierten Prostatakarzinom (nmPC) zu validieren. Hierfür berücksichtigt der pU Studien (RCTs oder Metaanalysen basierend auf RCTs), die Patienten mit nmPC einschließen. Der Validierungsansatz des pU basiert damit auf den im Vergleich zur vorliegenden Indikation (nmCRPC) breiteren Einschlusskriterien hinsichtlich der Therapiesituation. Als Einschlusskriterium der Intervention musste in mindestens 1 Behandlungsarm eine ADT durchgeführt werden, um hinsichtlich der Intervention ähnliche Studien wie die Studie SPARTAN zu Apalutamid zu identifizieren. Hinsichtlich des Komparators macht der pU keine Einschränkungen. Darüber hinaus mussten in den Studien die Endpunkte MFS und Gesamtüberleben nachvollziehbar definiert bzw. operationalisiert und aus einer Vollpublikation entnommen werden können. Angaben zum Hazard Ratio inkl. 95 %-Konfidenzintervall beider Endpunkte mussten entweder in der Primärpublikation berichtet oder in weiteren Publikationen veröffentlicht worden sein.

Der pU führt Analysen durch, um zu zeigen, dass für die beobachtete Effektschätzung zum MFS der Studie SPARTAN mit hoher Sicherheit ein Effekt auf das Gesamtüberleben vorherzusagen ist. Der breite Validierungsansatz des pU ist nicht geeignet, den Endpunkt MFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation des nmCRPC zu validieren. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Methodischer Ansatz des pU zur Surrogatvalidierung

Damit ein Surrogatendpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, ist in der Regel eine Validierung anhand geeigneter statistischer Methoden innerhalb einer hinreichend

eingegrenzten Patientenpopulation und innerhalb von vergleichbaren Interventionen (z. B. Arzneimittel mit vergleichbarem Wirkmechanismus) erforderlich. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [11]. Sollten sich die Studien hinsichtlich der Population und / oder Intervention unterscheiden, muss der Zusammenhang konsistent für bestimmte Indikations- oder Interventionsbereiche sein.

Um den Zusammenhang zwischen dem patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben und dem Surrogat MFS bei Patienten mit nmPC zu untersuchen, führt der pU eine Korrelationsanalyse auf Ebene der Behandlungseffekte durch. Im nächsten Schritt nutzt der pU den Surrogate-Threshold-Effekt(STE)-Ansatz, um zu zeigen, dass für die beobachtete Effektschätzung des MFS der Studie SPARTAN mit hoher Sicherheit ein Effekt auf das Gesamtüberleben vorherzusagen ist. Da dem pU keine patientenindividuellen Daten zur Verfügung stehen, ermittelt der pU den STE unter Verwendung der Effekte mittels einer Metaregression mit zufälligen Effekten. Weiterhin führt der pU verschiedene Sensitivitätsanalysen durch, weil sich die Surrogatvalidierung des pU auf verschiedene klinische Stadien des Prostatakarzinoms und unterschiedliche Interventionen bezieht. Hierfür nimmt er einen entsprechenden Faktor, wie beispielsweise das Vorliegen eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, in das Regressionsmodell auf.

Das Vorgehen des pU anhand korrelationsbasierter Methodik eine Surrogatvalidierung durchzuführen und Effekte mittels des STE-Ansatzes abzuleiten, ist grundsätzlich geeignet.

Der breite Validierungsansatz des pU ist für die Surrogatvalidierung des MFS bei Patienten mit nmCRPC nicht geeignet

Der Studienpool des pU zur Surrogatvalidierung umfasst insgesamt 18 Studien [12-31]:

- 2 der vom pU eingeschlossenen Studien haben Patienten mit der dem Anwendungsgebiet von Apalutamid entsprechenden Indikation nmCRPC untersucht: Diese sind die in der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossene Studie SPARTAN [27] sowie die Studie PROSPER zum Vergleich von Enzalutamid + ADT versus Placebo + ADT [28].
- Weitere 15 Studien [12-26,29,31] haben Patienten untersucht, die sich, im Gegensatz zum vorliegenden Indikationsgebiet, in einem frühen Therapiestadium befinden. Entsprechend erhielten alle Patienten dieser Studien eine Strahlentherapie oder eine radikale Prostatektomie. Das eingeschlossene Patientenkollektiv dieser Studien unterscheidet sich damit von den eingeschlossenen Patienten in der Studie SPARTAN. Die Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC aus der Studie SPARTAN haben keine Aussicht auf Heilung und befinden sich in einer weiter fortgeschrittenen Therapiesituation. In dieser kommen andere therapeutische Maßnahmen zum Einsatz.
- Die letzte im Studienpool des pU verbleibende Studie STAMPEDE (Sydes 2018 [30]) hat den Vergleich von Docetaxel + ADT versus Abirateron + ADT bei sowohl neu diagnostizierten als auch vorbehandelten Patienten mit nicht metastasiertem oder

metastasiertem Prostatakarzinom untersucht. Der pU schließt in seine Analyse nur die Patienten mit nmPC ein. Aus den Beschreibungen der Studie erscheint es möglich, dass in dieser Patientenpopulation ggf. ein unklarer Anteil an Patienten untersucht wurde, die sich in einer späteren und somit näher am Anwendungsgebiet liegenden Therapiesituation befinden. Ergebnisse für diese Teilpopulation liegen aber nicht vor. Zudem handelt es sich entgegen dem vorliegenden Anwendungsgebiet um nicht kastrationsresistente Patienten, die erstmals ADT erhalten.

Die vom pU für die Surrogatvalidierung berücksichtigten Studien haben insgesamt Patienten in verschiedenen klinischen Therapiesituationen, von lokal begrenztem Prostatakarzinom bis hin zu nmCRPC, untersucht. 15 der 18 vom pU eingeschlossen Studien sind dabei nicht hinreichend ähnlich mit der Therapiesituation der Patienten mit nmCRPC. Während sich die Patienten dieser Validierungsstudien in einer früheren, kurativen Therapiesituation befinden, werden Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC palliativ behandelt. Für die Studie Sydes 2018 liegen nur Ergebnisse für eine breitere Patientengruppe vor, die ebenfalls nicht der nmCRPC entspricht. Eine Übertragung von Ergebnissen dieser Studien auf die Indikation des Hochrisiko-nmCRPC ist dabei nicht gegeben, was durch die Sensitivitätsanalysen des pU bestätigt wird: Diese zeigen, dass das Stadium der Erkrankung (nmCRPC entsprechend den Patienten der Studie SPARTAN und PROSPER) einen statistisch signifikanten Einfluss für die Vorhersage des Effekts auf den Endpunkt Gesamtüberleben hat.

Insgesamt sind somit nur 2 Studien (die Studien SPARTAN und PROSPER) für eine Surrogatvalidierung in der vorliegenden Indikation geeignet. Eine weitere Publikation Sydes 2018 [30] kann ebenfalls nicht zur Validierung einbezogen werden, da daraus keine Informationen für eine Teilpopulation der Patienten ableitbar ist, die sich in einer späteren und somit näher am Anwendungsgebiet liegenden Therapiesituation befinden. Eine Berechnung des STE ist im Falle von nur 2 Studien im Studienpool nicht möglich.

Mängel in der Informationsbeschaffung des pU

Zur Identifizierung von RCTs für die Validierung des Surrogatendpunkts MFS für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben hat der pU eine Recherche in bibliografischen Datenbanken und eine Suche in Studienregistern durchgeführt. Die Informationsbeschaffung des pU ist bezogen auf die von ihm gewählten breiten Einschlusskriterien (nmPC) nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen:

- Die Suchstrategien für die bibliografische Recherche wurden nicht in ausreichender Sensitivität in den Datenbanken umgesetzt. Der pU hat die Suche zur Indikation mit einem Suchblock zur Eigenschaft „nicht metastasiert“ stark eingeschränkt. Ein Abgleich mit den eingeschlossenen Referenzen aus dem Studienpool des pU zeigt zudem, dass es sinnvoll gewesen wäre, im Suchblock zur Intervention neben den Wirkstoffnamen auch übergeordnete Begriffe zu adjuvanter und neoadjuvanter Hormontherapie zu verwenden (z. B. „neoadjuvant hormonal therapy“).

- Der pU hat für die Suche in Studienregistern nach der Intervention nur allgemeine Begriffe zu ADT, nicht aber die verschiedenen Wirkstoffnamen und Wirkstoffcodes verwendet. Eine sensitive Suche nach Arzneimittelstudien im ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen sollte Wirkstoffnamen und Wirkstoffcodes beinhalten [32].

Zusammenfassung

Die vom pU vorgelegten Analysen bei Patienten mit nmPC sind nicht geeignet, die Validität von MFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patienten mit nmCRPC abzuleiten. Der maßgebliche Grund hierfür ist, dass die untersuchte Indikation und Therapiesituation der Patienten aus den meisten vom pU eingeschlossenen Studien nicht hinreichend ähnlich ist mit der Therapiesituation der Patienten mit nmCRPC. Während sich die Patienten dieser Validierungsstudien in einer früheren, kurativen Therapiesituation befinden, werden Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC palliativ behandelt. Die Analysen des pU bestätigen, dass die Übertragung von Ergebnissen dieser Studien auf die Indikation des Hochrisiko-nmCRPC nicht gegeben ist. Darüber hinaus ist aufgrund der Mängel in der Informationsbeschaffung des pU nicht sichergestellt, dass der Studienpool des pU bezogen auf die von ihm gewählten breiten Einschlusskriterien vollständig ist.

Ergänzend an dieser Stelle ist zu erwähnen, dass 13 der vom pU für seine Surrogatvalidierung eingeschlossenen Studien auch in die Validierungsstudie Xie 2017 [33] eingeschlossen wurden. Diese Studie wurde von einem anderen pU zur Surrogatvalidierung von MFS in dem Dossier zum Wirkstoff Enzalutamid herangezogen und in der zugehörigen Dossierbewertung ausführlich kritisch diskutiert [34]. Auch in Fachkommentaren wird eine Übertragung von Ergebnissen dieser Studien auf die Indikation des Hochrisiko-nmCRPC kritisch diskutiert [35].

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 des Prostatakarzinoms nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation definiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Apalutamid indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen [3].

Der pU operationalisiert ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen für die Herleitung der Zielpopulation wie folgt: Verdopplungszeit des PSA ≤ 10 Monate. Dies entspricht auch den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie SPARTAN (siehe auch Tabelle 6).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen hohen therapeutischen Bedarf für die vorliegende Zielpopulation an einer wirksamen, Lebensqualität erhaltenden und erkrankungskontrollierenden Therapie. Diese sollte laut pU neben einer Verlängerung des Überlebens der Patienten auch ein vermindertes Risiko einer Progression in Form von Metastasierung erreichen.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Als Ausgangswert seiner Berechnung bestimmt der pU die Inzidenz des Prostatakarzinoms (Diagnosecode C61 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) für das Jahr 2019. Dazu entnimmt er einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) zum Datenstand 29.11.2017 die Fallzahlen neu erkrankter Patienten mit Prostatakarzinom aus den Jahren 2009 bis 2014 [36]. Er berechnet für diesen Zeitraum einen Mittelwert von 64 175 Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom. Er setzt diesen für die Inzidenz des Jahres 2019 und damit als Ausgangswert für seine weitere Berechnung an.

Für die Eingrenzung der Patientengruppe mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom auf die Zielpopulation zieht der pU eine Datenbankabfrage des Registers UroCloud heran [37]. Laut Website verwenden 40 Kliniken und 300 dokumentierende Ärztinnen, Ärzte und Assistenzpersonal dieses Register für die Dokumentation urologischer Erkrankungen. Zum Datenstand 30.06.2018 enthält das Register rund 17 000 dokumentierte Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom.

Der pU diskutiert die Repräsentativität des Registers im Abgleich mit Angaben des Tumorregisters München und Tumorregisters Münster. Er gibt u. a. an, dass im UroCloud-

Register kleinere Tumore eher überrepräsentiert und gleichzeitig vermehrt schlechter differenzierte Tumore enthalten sind (Gleason-Score 7 bis 10). Zusammenfassend geht er jedoch davon aus, dass die Patientencharakteristika des UroCloud-Registers in guter Übereinstimmung mit denen der Tumorregister München und Münster stehen.

Zur Ermittlung der Zielpopulation führt der pU 2 Querschnittsanalysen des UroCloud-Registers jeweils für die Jahre 2010 bis 2017 durch:

- Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom (vom pU bezeichnet als Querschnittsanalyse Stadium A)
- nicht metastasierte kastrationsrefraktäre Prostatakarzinompatienten mit hohem Risiko (vom pU bezeichnet als Querschnittsanalyse Stadium C)

Für die Querschnittsanalysen sind im Analysebericht jeweils Angaben zur Inzidenz und Prävalenz jeweils für 1 Jahr und 5 Jahre enthalten [38]. Der pU berücksichtigt aufgrund der gewählten Ausgangsbasis ausschließlich die Angaben zur Inzidenz für 1 Jahr.

Für die Bestimmung der Zielpopulation zieht der pU zum einen die Ergebnisse aus der Querschnittsanalyse Stadium A heran, die Patienten umfasst, welche pro Jahr als neu diagnostiziert mit Prostatakarzinom in die Datenbank eingehen. Zum anderen zieht er die Anzahl der Patienten aus der Querschnittsanalyse Stadium C heran, welche diejenigen umfasst, die neu in das entsprechende Stadium eintreten. Letztere sind laut pU kastrationsrefraktäre Patienten ohne Metastasen, die ein hohes Risiko aufweisen (PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate). Innerhalb des Analyseberichts werden kastrationsrefraktäre Patienten definiert als Patienten, die in der UroCloud explizit als kastrationsrefraktär markiert wurden. Patienten, bei denen unbekannt ist, ob sie kastrationsrefraktär sind, werden einer PSA-Anstiegsanalyse unterzogen. Zusätzlich lässt sich dem Bericht für das Stadium C eine Einschränkung auf Patienten mit Hochrisiko entnehmen.

Anschließend stellt der pU die Patientengruppe gewonnen aus der Querschnittsanalyse Stadium C in das Verhältnis zu der Patientengruppe gewonnen aus der Querschnittsanalyse Stadium A. Über die sich daraus ergebenden Anteilswerte bildet er Mittelwerte für die Zeitspannen 2010 bis 2017 ($19,38 / 1695 = 1,15$ % Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko an allen neu diagnostizierten Patienten mit Prostatakarzinom), 2010 bis 2013 (1,24 %) und 2014 bis 2017 (1,06 %).

Für die Untergrenze zieht der pU den niedrigsten Anteilswert (1,06 %) heran und überträgt diesen auf die ermittelte Ausgangsbasis von 64 175 neu diagnostizierten Patienten mit Prostatakarzinom. Für die Obergrenze gibt der pU an, dass auf Basis des Anteilswerts aus der Zeitspanne 2010 bis 2013 (1,24 %) eine mögliche Unterschätzung vorläge, da sich das Register in diesen Jahren im Aufbau befand und durch den demografischen Wandel mehr Patienten mit Prostatakarzinom zu erwarten sind. Aus diesem Grund verfolgt der pU die Annahme, dass sich

pro Jahr ein Patient mehr im Rahmen der Ergebnisse der Querschnittsanalyse Stadium C ergibt. Mit dieser Annahme errechnet er einen neuen maximalen Anteilswert von 1,3 %.

Unter Verwendung eines GKV-Anteils von 87,2 % [39,40] berechnet der pU insgesamt 592 bis 725 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation jedoch kritisch zu sehen:

Als wesentliche Datenbasis verwendet der pU eine Auswertung des UroCloud-Registers aus dem Jahr 2018 [38]. Diese enthält eine knappe Beschreibung der Datenabfrage, den verwendeten Programmcode sowie daraus resultierende Rohdaten. Es lassen sich dadurch nicht alle Abfrageschritte bis ins Detail nachvollziehen. Eine transparente Darstellung des Analyseberichts wird für eine abschließende Bewertung empfohlen.

Den Anteilswert der neu erkrankten Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko ermittelt der pU mithilfe der Auswertungen des UroCloud-Registers. Er bildet dazu ein Verhältnis aus der Anzahl der Patienten, die neu in das Stadium der Zielpopulation eintreten und der Anzahl der neu erkrankten Patienten mit Prostatakarzinom. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung des Anteilswerts ist mit Unsicherheit behaftet. Die Basis zur Ermittlung der jeweiligen Anzahl der Patienten entspricht zum einem dem in der Datenbank vorliegenden Patientenpool, zum anderen den in der Datenbank neu gemeldeten Fällen. Es ist fraglich, ob die jeweilige Basis die tatsächlichen Gegebenheiten abbildet und ausreichend repräsentativ ist. Nur dann wäre die Übertragbarkeit des errechneten Anteilswerts auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms gewährleistet.

Zudem kann für die Anzahl der Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko innerhalb des UroCloud-Registers von einer Unterschätzung ausgegangen werden. So geht aus dem Analysebericht des UroCloud-Registers eine hohe Anzahl an nicht mehr aktiv dokumentierten Patienten innerhalb des in der Datenbank vorliegenden Patientenpools hervor (Querschnittsanalyse Stadium A: > 50 %) [38]. Zusätzlich liegt eine hohe Anzahl an Patienten mit unbekanntem Risiko innerhalb des Patientenpools vor [38].

Für die vom pU ermittelte Spanne des Anteils „nmCRPC und hohes Risiko“ (1,06 % bis 1,3 %) ergibt sich zusätzliche Unsicherheit aufgrund der unklaren Definitionen zur Kastrationsresistenz.

Der pU nimmt für die Ermittlung der Obergrenze an, dass innerhalb der UroCloud pro Jahr 1 Patient mehr an einem nmCRPC mit hohem Risiko erkrankt. Diese Anzahl zur Abbildung der Unsicherheit bleibt unbegründet.

Für die Ausgangsbasis seiner Berechnung geht der pU von der Inzidenz 2019 des Prostatakarzinoms aus. Darauf wendet er den ermittelten Anteilswert an, bezogen auf Patienten, die im

Betrachtungsjahr neu in das Krankheitsstadium des Anwendungsgebiets eintreten. Somit berechnet er in seiner Herleitung ausschließlich die Patientenpopulation, die im Betrachtungsjahr neu in das zu betrachtende Stadium übergeht. Sein Vorgehen begründet er damit, dass die Patienten in der Zielpopulation mit großer Wahrscheinlichkeit nach kurzer Zeit Metastasen bilden und somit nicht mehr der Zielpopulation zugerechnet werden. Durch diese Vorgehensweise impliziert er, dass Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko maximal 1 Jahr in diesem Stadium verbleiben. Gemäß einer vom pU aufgeführten systematischen Übersicht von Aly et al. aus dem Jahr 2018 verweilen Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko jedoch länger als 12 Monate innerhalb dieses Stadiums [41]. Die ausschließliche Verwendung der Patientenpopulation zur Bestimmung der Zielpopulation, die im Betrachtungsjahr neu in das zu betrachtende Stadium übergeht, führt zu einer Unterschätzung, da Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko der Vorjahre nicht berücksichtigt werden.

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf die eingeschränkte Berichtsqualität der UroCloud-Auswertung sowie auf methodische Mängel zur Ermittlung des Anteilswerts der Patientengruppe mit nmCRPC und hohem Risiko zurückzuführen. Aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung der Patientenpopulation, die im Betrachtungsjahr neu in das zu betrachtende Stadium übergeht, sowie einer hohen Anzahl an nicht mehr aktiv dokumentierten Patienten im UroCloud-Register kann dennoch von einer Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ausgegangen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU gibt an, neben den veröffentlichten Daten des ZfKD [36] keine aktuelleren Referenzen in einer orientierenden Recherche identifiziert zu haben. Er beschreibt, dass er aus diesem Grund den Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz der Zeitspanne 2009 bis 2014 für die nächsten 5 Jahre annimmt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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.

Apalutamid wird gemäß Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem Gonadotropin freisetzenden Hormonanalogen (GnRHa) verabreicht [3]. Die Kosten für Apalutamid werden daher in der Kombination mit einer medikamentösen Kastration bewertet.

Folgende zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA für die Zielpopulation festgelegt:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.

Der pU weist die Kosten für Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix sowie die Kosten einer chirurgischen subkapsulären Orchiektomie aus. Es wird davon ausgegangen, dass im Falle einer chirurgischen Kastration, diese bereits erfolgt ist. Daher wird in dieser Bewertung ausschließlich die medikamentöse bestehende konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) berücksichtigt.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,42-46].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,42-46].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Apalutamid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2019, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.11.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Arzneimittelkosten für Apalutamid mit 50 952,18 € pro Jahr und pro Patient. Für die zuzüglich anfallenden Arzneimittelkosten der Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem GnRHa weist er 1389,11 € (Leuprorelin) bis 2093,99 € (Degarelix) aus. Insgesamt fallen so Jahrestherapiekosten in Höhe von 52 341,30 € bis 53 046,18 € pro Jahr und pro Patient für eine Therapie mit Apalutamid an. Diese entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT gibt der pU für medikamentöse Therapieoptionen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1389,11 € bis 2093,99 € an. Diese entsprechen ebenfalls ausschließlich den Arzneimittelkosten.

Alle Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert u. a. Aspekte der Kontraindikationen, Therapieabbrüche im Rahmen klinischer Studien sowie der von ihm beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der Abschätzung der Hochrisikopopulation. Insgesamt geht er davon aus, dass eine belastbare Quantifizierung der Patientenanteile in der Versorgungsrealität nicht möglich sei.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf die eingeschränkte Berichtsqualität der UroCloud-Auswertung sowie auf methodische Mängel zur Ermittlung des Anteilswerts der Patientengruppe mit nmCRPC und hohem Risiko zurückzuführen. Aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung der Patientenpopulation, die im Betrachtungsjahr neu in das zu betrachtende Stadium übergeht, sowie einer hohen Anzahl an nicht mehr aktiv dokumentierten Patienten im UroCloud-Register kann dennoch insgesamt von einer Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ausgegangen werden.

Die Jahrestherapiekosten sind sowohl für Apalutamid als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Apalutamid ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nmCRPC indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon		

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 Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Apalutamid	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	592 bis 725	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Dies ist insbesondere auf die eingeschränkte Berichtsqualität der UroCloud-Auswertung sowie auf methodische Mängel zur Ermittlung des Anteilswerts der Patientengruppe mit nmCRPC und hohem Risiko zurückzuführen. Aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung der Patientenpopulation, die im Betrachtungsjahr neu in das zu betrachtende Stadium übergeht, sowie einer hohen Anzahl an nicht mehr aktiv dokumentierten Patienten im UroCloud-Register kann insgesamt dennoch von einer Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ausgegangen werden.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; nmCRPC: Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Apalutamid ^b	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	52 341,30–53 046,18 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind sowohl für Apalutamid als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie plausibel.
abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^d		1389,11–2093,99	
<p>a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten. b: Apalutamid wird entsprechend der Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verabreicht. c: eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU d: Die konventionelle Androgendeprivation wird für die Berechnungen der Kosten in Form einer medikamentösen Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten dargestellt. ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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.

„Die Behandlung mit Apalutamid sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms initiiert und überwacht werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 240 mg (vier 60 mg Tabletten) oral als tägliche Einmalgabe und kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Bei älteren Patienten, Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung und Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da Apalutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde, ist bei dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten. Ab Behandlungsbeginn sollten Patienten hinsichtlich Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis ggf. reduziert werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Apalutamid nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patientenpopulation vorliegen und Apalutamid primär hepatisch eliminiert wird.

Apalutamid wird bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer entsprechenden Prädisposition wie unter anderem vorliegende Hirnverletzung, Schlaganfall innerhalb des letzten Jahres, primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen, nicht empfohlen. Das Risiko für einen Krampfanfall kann bei Patienten erhöht sein, die Begleitmedikamente erhalten, welche die Krampfschwelle herabsetzen. Wenn während der Behandlung mit Apalutamid ein Krampfanfall auftritt, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden.

Patienten sollten im Hinblick auf ein erhöhtes Fraktur- und Sturzrisiko evaluiert werden, bevor mit der Behandlung mit Apalutamid begonnen wird und entsprechend den geltenden Leitlinien fortlaufend überwacht und behandelt werden. Die Anwendung von osteoprotektiven Wirkstoffen sollte in Erwägung gezogen werden.

Apalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zur Verringerung der Wirksamkeit vieler häufig verwendeter Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Anwendung mit Warfarin und Cumarin-ähnlichen Antikoagulantien sollte vermieden werden.

Wenn Apalutamid verordnet wird, sollten Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie oder andere kardio-metabolische Störungen überwacht werden.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Apalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren können, Vorsicht geboten.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für einzelne Patientengruppen.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) zum EPAR erstellt.

Janssen-Cilag 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. Alle Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten für Apalutamid sind im EU-Risk-Management-Plan beschrieben“

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Janssen. Erleada: Fachinformation [online]. 01.2019. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 5.0 [online]. 04.2018 [Zugriff: 06.09.2018]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
6. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C et al. Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. JAMA 2017; 318(2): 197-198.
7. Denis F, Basch E, Septans AL, Bennouna J, Urban T, Dueck AC et al. Two-year survival comparing web-based symptom monitoring vs routine surveillance following treatment for lung cancer. JAMA 2019; 321(3): 306-307.
8. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
10. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the functional assessment of cancer therapy: prostate; results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health 2009; 12(1): 124-129.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
12. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1066-1073.
13. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 464-473.
14. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): 320-327.
15. Bolla M, De Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh ACM, Oddens J, Poortmans PMP et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(24): 2516-2527.
16. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Brereton HD et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: long-term update of NRG oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98(2): 296-303.
17. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 365(2): 107-118.
18. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12(5): 451-459.
19. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(15): 2497-2504.
20. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6(11): 841-850.

21. Armstrong JG, Gillham CM, Dunne MT, Fitzpatrick DA, Finn MA, Cannon ME et al. A randomized trial (Irish clinical oncology research group 97-01) comparing short versus protracted neoadjuvant hormonal therapy before radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1): 35-45.
22. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378(9809): 2104-2111.
23. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69(3): 646-655.
24. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 2012; 62(2): 213-219.
25. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PMP et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC trial 22991. *J Clin Oncol* 2016; 34(15): 1748-1756.
26. Chin JL, Al-Zahrani AA, Autran-Gomez AM, Williams AK, Bauman G. Extended followup oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b). *J Urol* 2012; 188(4): 1170-1175.
27. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(15): 1408-1418.
28. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2465-2474.
29. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, Pienta KJ, Gomella L, Grignon D et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of Radiation Therapy Oncology Group phase 3 randomized trial NRG oncology RTOG 9902. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(2): 294-302.
30. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018; 29(5): 1235-1248.

31. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol* 2018; 20(2): 267-281.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.
33. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(27): 3097-3104.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-80 [online]. 26.02.2019 [Zugriff: 14.03.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 726). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-80_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
35. Kyriakopoulos CE, Antonarakis ES. Surrogate end points in early prostate cancer clinical states: ready for implementation? *Ann Transl Med* 2017; 5(24): 502.
36. Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten. Diagnose: Prostata (C61); Inzidenz; Fallzahlen nach Altersgruppen; Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 30.11.2018]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
37. UroCloud. UroCloud: Informationen [online]. [Zugriff: 06.11.2018]. URL: <https://www.urocloud.de>.
38. Docxcellence. Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom; Datenbestand: 30.06.2018. 2018.
39. Destatis. Bevölkerung 2017 auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.
40. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 06.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
41. Aly M, Hashim M, Heeg B, Liwing J, Leval A, Mehra M et al. Time-to-event outcomes in men with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic literature review and pooling of individual participant data. *Eur Urol Focus* 04.04.2018 [Epub ahead of print].

42. Apogepha. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. 06.2015. URL: <https://www.fachinfo.de>.
43. Ferring Pharmaceuticals. FIRMAGON 80mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation. 10.2014.
44. AstraZeneca. Zoladex 10,8 mg: Fachinformation [online]. 04.2015. URL: <https://www.fachinfo.de>.
45. Hexal. Leuprone HEXAL 3-Monatsdepot: Fachinformation. 07.2017.
46. Ipsen Pharma. Pamorelin LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. 03.2018. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

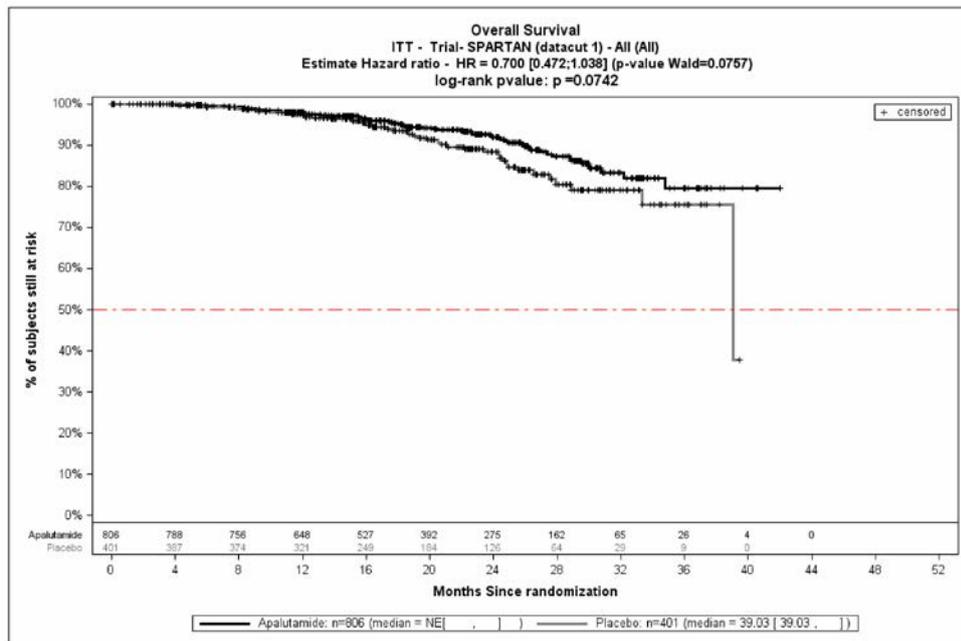


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

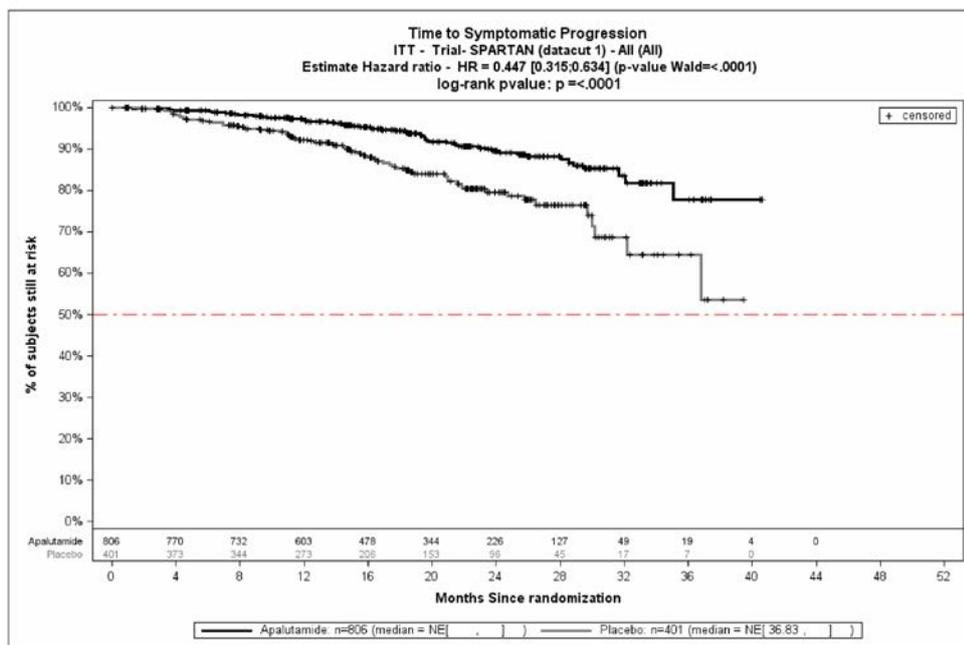


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für symptomatische Progression – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

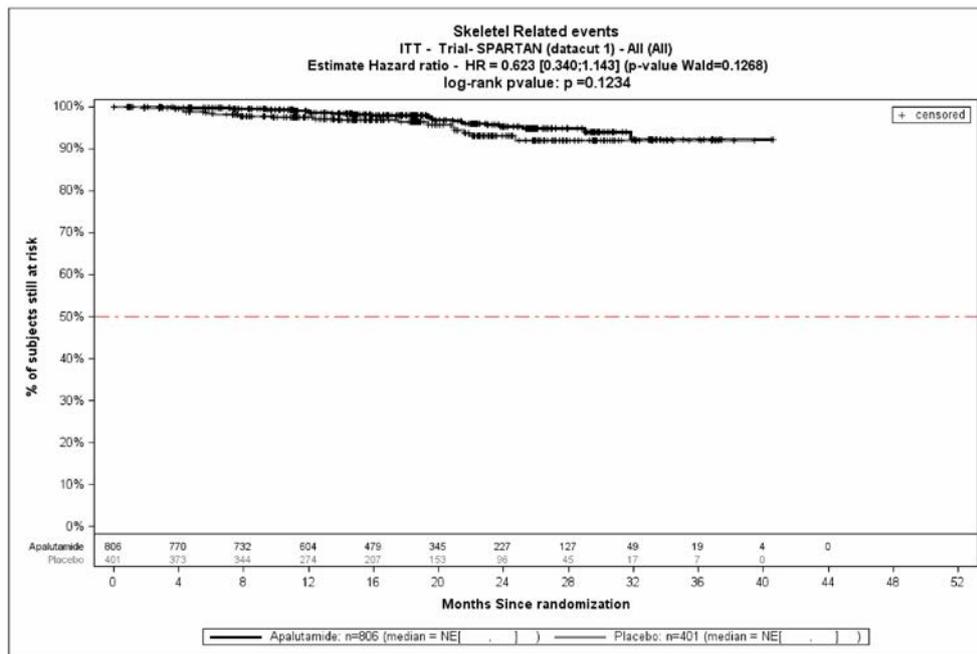


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

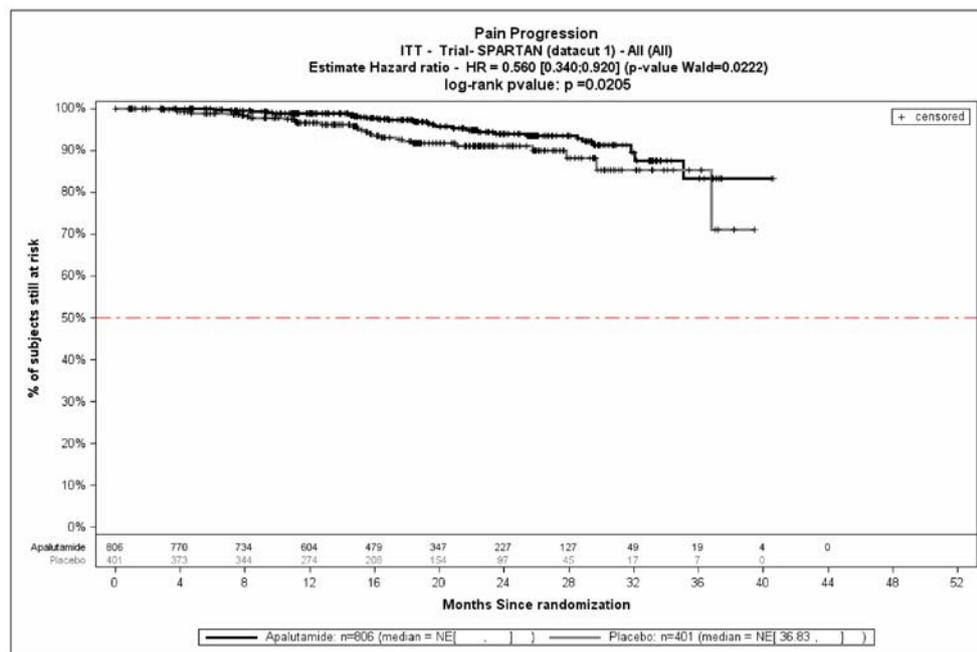


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

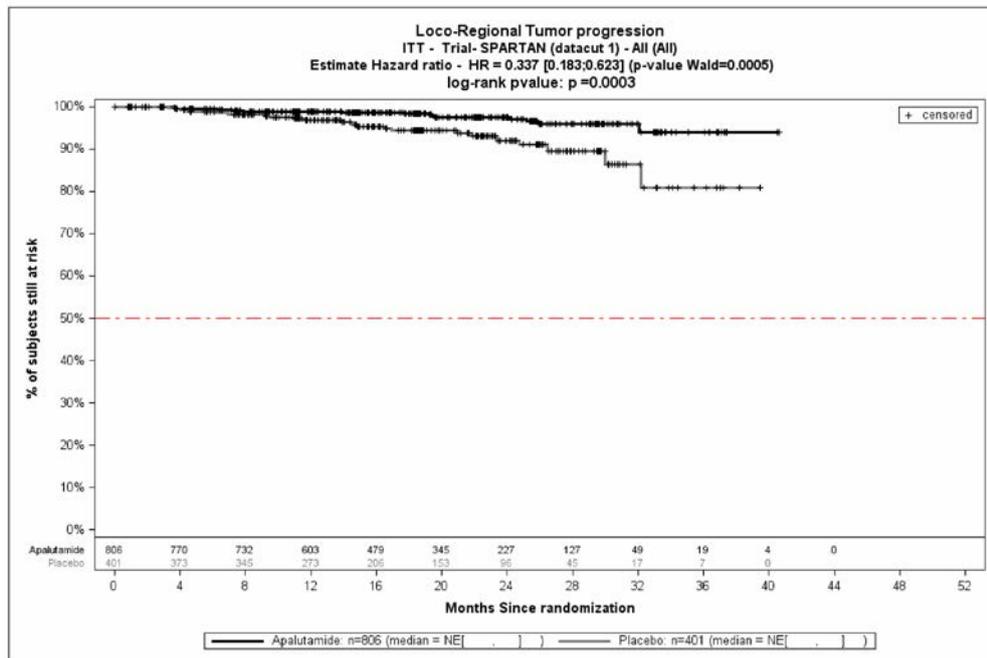


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

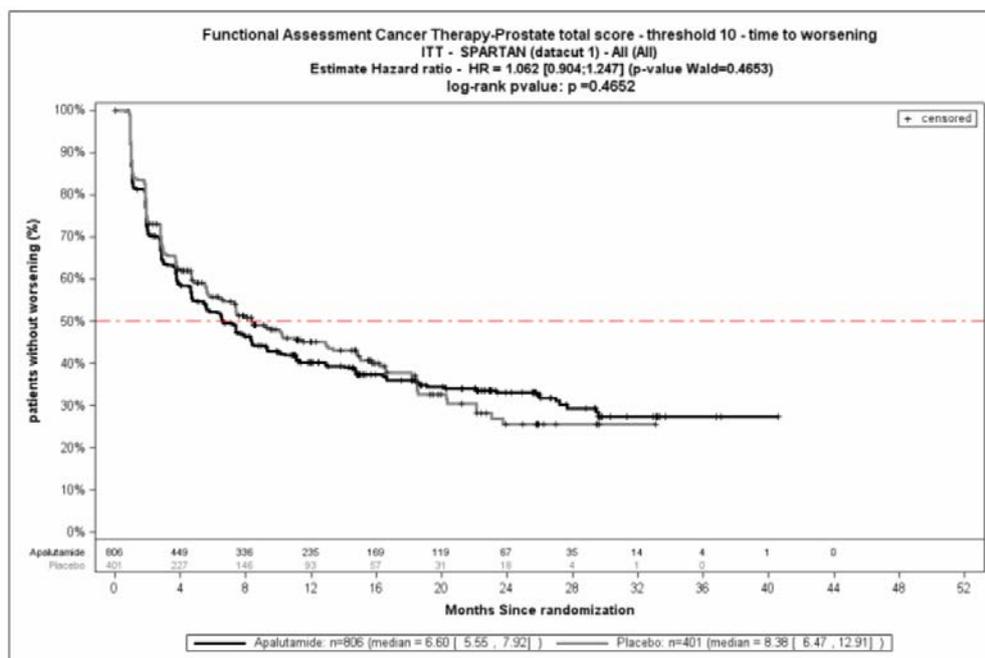


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore); Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

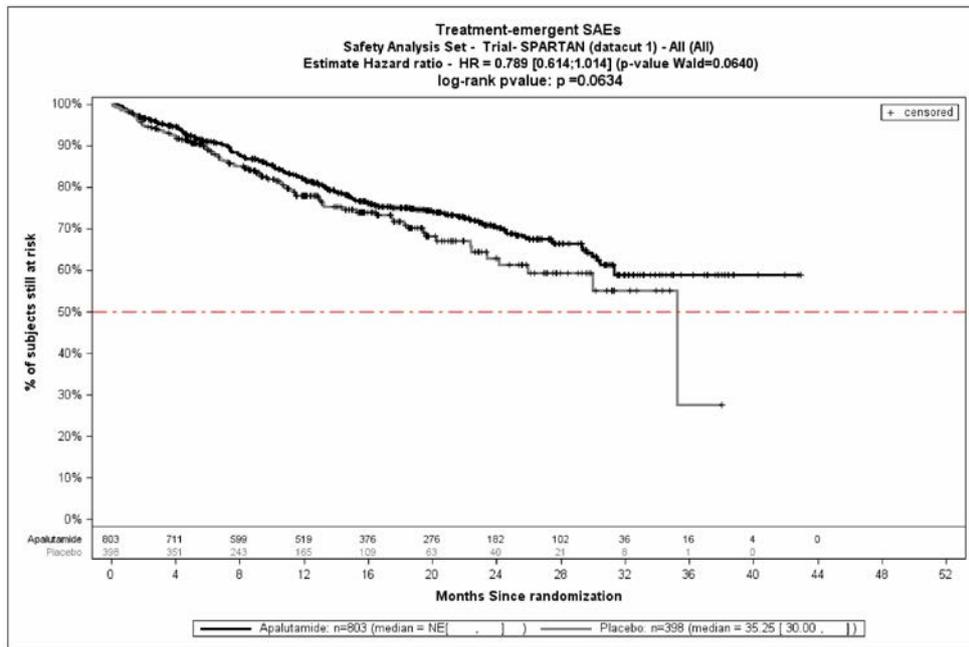


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

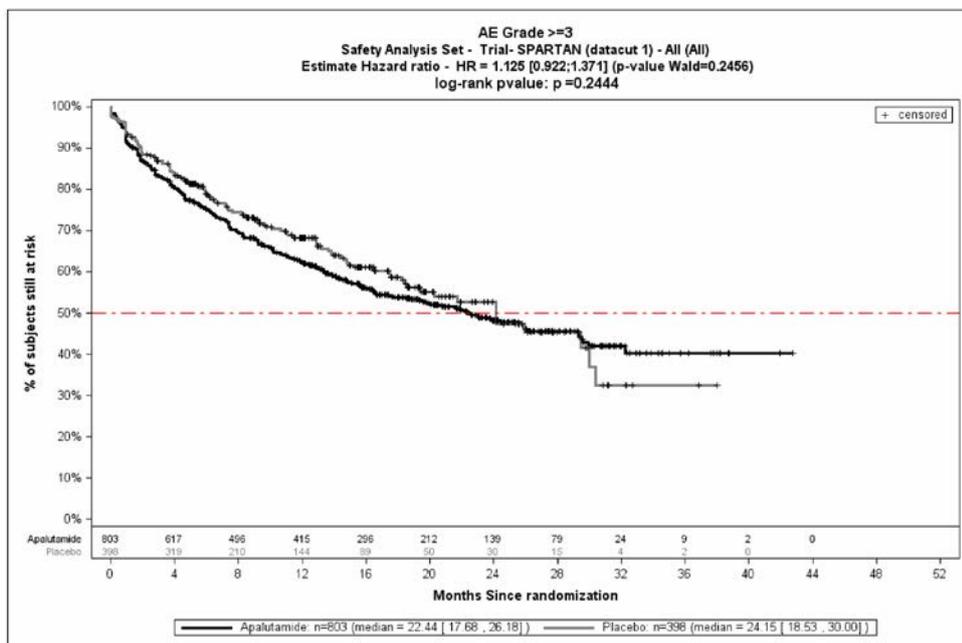


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

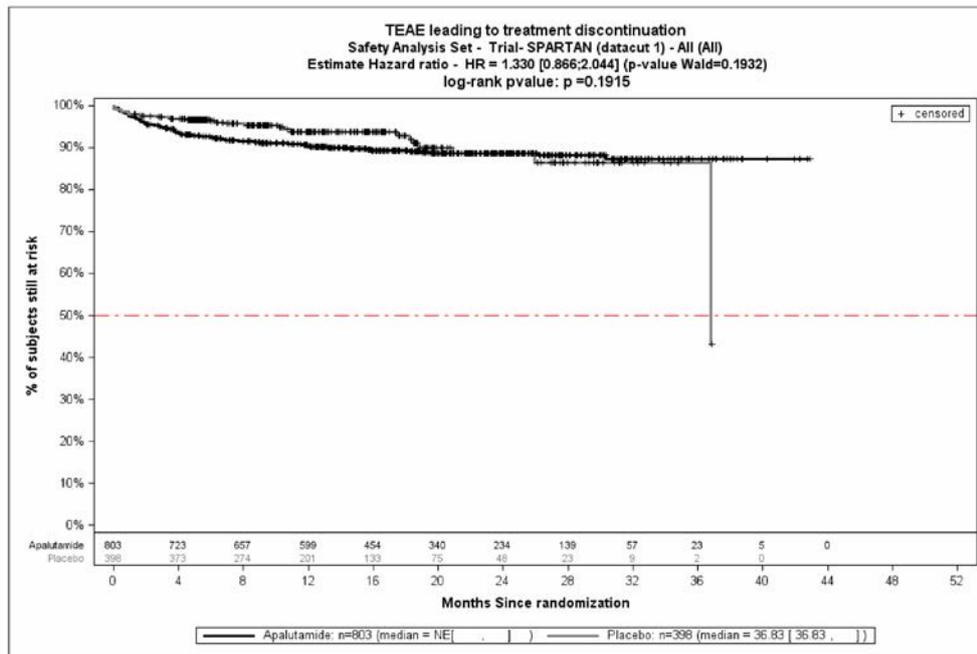


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
SPARTAN		
Gesamtrate UEs	775 (96,5)	371 (93,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	468 (58,3)	232 (58,3)
Diarrhö	163 (20,3)	60 (15,1)
Uebelkeit	145 (18,1)	63 (15,8)
Obstipation	87 (10,8)	52 (13,1)
Abdominalschmerz	65 (8,1)	34 (8,5)
Dyspepsie	58 (7,2)	22 (5,5)
Schmerzen Oberbauch	44 (5,5)	32 (8,0)
Erbrechen	44 (5,5)	24 (6,0)
Abdominale Beschwerden	37 (4,6)	22 (5,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	401 (49,9)	158 (39,7)
Ermuedung	244 (30,4)	84 (21,1)
Asthenie	89 (11,1)	33 (8,3)
Oedem peripher	69 (8,6)	29 (7,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	370 (46,1)	159 (39,9)
Arthralgie	128 (15,9)	30 (7,5)
Rueckenschmerzen	101 (12,6)	59 (14,8)
Schmerz in einer Extremitaet	73 (9,1)	20 (5,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	342 (42,6)	146 (36,7)
Nasopharyngitis	78 (9,7)	25 (6,3)
Harnwegsinfektion	63 (7,8)	38 (9,5)
Infektion der oberen Atemwege	44 (5,5)	21 (5,3)
Gefaeßerkrankungen	319 (39,7)	117 (29,4)
Hypertonie	199 (24,8)	79 (19,8)
Hitzewallung	113 (14,1)	34 (8,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	316 (39,4)	64 (16,1)
Ausschlag	87 (10,8)	13 (3,3)
Pruritus	50 (6,2)	6 (1,5)
Ausschlag makulo-papuloes	43 (5,4)	2 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	288 (35,9)	90 (22,6)
Kopfschmerz	76 (9,5)	25 (6,3)
Schwindelgefuehl	75 (9,3)	25 (6,3)
Geschmacksstoerung	57 (7,1)	6 (1,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 22: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	272 (33,9)	82 (20,6)
Appetit vermindert	99 (12,3)	35 (8,8)
Hypercholesterinaemie	49 (6,1)	6 (1,5)
Hyperglykaemie	46 (5,7)	15 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	245 (30,5)	142 (35,7)
Haematurie	65 (8,1)	40 (10,1)
Pollakisurie	46 (5,7)	34 (8,5)
Dysurie	42 (5,2)	22 (5,5)
Harninkontinenz	42 (5,2)	15 (3,8)
Nykturie	39 (4,9)	29 (7,3)
Harnretention	35 (4,4)	32 (8,0)
Hydronephrose	15 (1,9)	20 (5,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	230 (28,6)	70 (17,6)
Sturz	125 (15,6)	36 (9,0)
Untersuchungen	222 (27,6)	62 (15,6)
Gewicht erniedrigt	129 (16,1)	25 (6,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	222 (27,6)	79 (19,8)
Dyspnoe	65 (8,1)	16 (4,0)
Husten	58 (7,2)	28 (7,0)
Psychiatrische Erkrankungen	145 (18,1)	53 (13,3)
Schlaflosigkeit	55 (6,8)	21 (5,3)
Herzerkrankungen	98 (12,2)	33 (8,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	86 (10,7)	33 (8,3)
Anaemie	52 (6,5)	16 (4,0)
Augenerkrankungen	74 (9,2)	30 (7,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	74 (9,2)	24 (6,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	68 (8,5)	33 (8,3)
Endokrine Erkrankungen	55 (6,8)	8 (2,0)
Hypothyreose	49 (6,1)	5 (1,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	46 (5,7)	11 (2,8)

a: MedDRA-Version 19.1; 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; vs.: versus

Tabelle 23: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
SPARTAN		
Gesamtrate SUEs^b	204 (25,4)	93 (23,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	48 (6,0)	9 (2,3)
Harnwegsinfektion	10 (1,2)	3 (0,8)
Pneumonie	9 (1,1)	2 (0,5)
Sepsis	8 (1,0)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	41 (5,1)	5 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	40 (5,0)	38 (9,5)
Haematurie	13 (1,6)	8 (2,0)
Harnretention	10 (1,2)	15 (3,8)
Hydronephrose	8 (1,0)	8 (2,0)
Akute Nierenschädigung	6 (0,7)	4 (1,0)
Harnwegsobstruktion	2 (0,2)	4 (1,0)
Herzerkrankungen	32 (4,0)	11 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (3,2)	14 (3,5)
Erkrankungen des Nervensystems	22 (2,7)	9 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	20 (2,5)	5 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (2,2)	2 (0,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (1,7)	7 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (1,5)	4 (1,0)
Gefäßerkrankungen	12 (1,5)	7 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (1,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (0,6)	4 (1,0)
a: MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Angaben zur Gesamtrate SUE inklusive UEs, die zum Tod geführt haben.		
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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 24: Häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
SOC^a		
PT^a		
SPARTAN		
Gesamtrate UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3	366 (45,6)	137 (34,4)
Gefäßkrankungen	122 (15,2)	50 (12,6)
Hypertonie	115 (14,3)	47 (11,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (6,6)	12 (3,0)
Harnwegsinfektion	10 (1,2)	4 (1,0)
Pneumonie	9 (1,1)	3 (0,8)
Sepsis	8 (1,0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	50 (6,2)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papuloes	15 (1,9)	0 (0)
Ausschlag	10 (1,2)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	38 (4,7)	11 (2,8)
Synkope	17 (2,1)	4 (1,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	38 (4,7)	39 (9,8)
Haematurie	13 (1,6)	8 (2,0)
Akute Nierenschädigung	7 (0,9)	6 (1,5)
Hydronephrose	7 (0,9)	11 (2,8)
Harnretention	7 (0,9)	9 (2,3)
Nierenversagen	2 (0,2)	4 (1,0)
Harnwegsobstruktion	2 (0,2)	5 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	33 (4,1)	6 (1,5)
Sturz	14 (1,7)	3 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	32 (4,0)	8 (2,0)
Hyperglykämie	8 (1,0)	2 (0,5)
Hyperkaliämie	8 (1,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	31 (3,9)	15 (3,8)
Diarrhoe	8 (1,0)	2 (0,5)
Herzkrankungen	30 (3,7)	12 (3,0)
Vorhofflimmern	9 (1,1)	3 (0,8)
Untersuchungen	21 (2,6)	5 (1,3)
Gewicht erniedrigt	9 (1,1)	1 (0,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	19 (2,4)	13 (3,3)
Rückenschmerzen	6 (0,7)	6 (1,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT
 (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen	19 (2,4)	7 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (2,2)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (2,2)	6 (1,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (2,1)	6 (1,5)
Anaemie	6 (0,7)	4 (1,0)
Augenerkrankungen	14 (1,7)	6 (1,5)
Katarakt	11 (1,4)	4 (1,0)

a: MedDRA-Version 19.1; 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; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
SPARTAN		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	85 (10,6)	28 (7,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	26 (3,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (1,2)	4 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (1,1)	1 (0,3)
Ermüdung	8 (1,0)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (1,1)	5 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,1)	6 (1,5)
a: MedDRA-Version 19.1; 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; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / 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.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Udo Ehrmann, Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS e. V.), Bonn	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?