



IQWiG-Berichte – Nr. 919

Apalutamid (Prostatakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-20
Version: 1.0
Stand: 28.05.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-20

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

- Marc Krause
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Florina Kerekes
- Ana Liberman
- Min Ripoll
- Dorothea Sow
- Katharina Wölke

Schlagwörter: Apalutamid, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, NCT02489318

Keywords: Apalutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02489318

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	14
2.3.2 Studiencharakteristika	16
2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich	31
2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	34
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	35
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	37
2.4.3 Ergebnisse	39
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	46
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	46
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	47
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	48
3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	51
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	51
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	51
3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation	51
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	54
3.2.1 Behandlungsdauer	54
3.2.2 Verbrauch	54

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	55
3.2.6	Versorgungsanteile	55
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	56
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	57
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	57
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	58
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
5	Literatur	64
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....		70
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		78
Anhang C – Folgetherapien (Darstellung gemäß Publikation).....		91

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	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apalutamid.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT.....	15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	25
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	27
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	30
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT.....	35
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	36
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + ADT + Prednisolon.....	38
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT.....	40
Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	43
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid +ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT	48
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT.....	49
Tabelle 18: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	50
Tabelle 19: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	57
Tabelle 20: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	58
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient.....	59
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN)	79
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN)	82

Tabelle 24: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN)	83
Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN)	84
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)	86
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)	89
Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)	90
Tabelle 29: Angaben zu Folgetherapien – direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN)	91
Tabelle 30: Angaben zu Folgetherapien – direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)	92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Apalutamid + ADT und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel + Prednisolon + ADT.....	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie TITAN.....	70
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE.....	71
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie TITAN.....	72
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE.....	73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie TITAN.....	74
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE.....	75
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie TITAN.....	76
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE.....	77

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI	Brief Pain Inventory
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
FACT-P	Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes-Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PSA	prostataspezifisches Antigen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rPFS	Radiologisches progressionsfreies Überleben
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO-PS	World Health Organization-Performance Status

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 25.02.2020 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.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<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
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, 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	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apalutamid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.02.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

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

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apalutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgen-deprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %): konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c und Prednison oder Prednisolon <p style="text-align: center;">oder^d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.</p> <p>d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednisolon oder Prednison + ADT sowie Abirateronacetat + Prednisolon oder Prednison + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>	

Die auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten Patientenpopulationen in Tabelle 2 sind nicht vollständig disjunkt, überlappen sich aber auch nicht vollständig. Die Schnittmenge dieser Patientenpopulationen umfasst Patienten mit mHSPC mit folgenden Krankheitscharakteristika: guter Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %), Hochrisiko-Prostatakarzinom, neu diagnostiziertes Prostatakarzinom. Nur für die Patienten dieser Schnittmenge gelten beide aufgeführten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU benennt eine konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Population der Patienten mit mHSPC. Dabei lässt er Prednison bzw. Prednisolon unerwähnt.

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

Studienpool des pU

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Apalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT vor. Der Studienpool des pU umfasst folgende RCTs:

- Intervention: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT: Studie TITAN
- Vergleichstherapie: Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT vs. ADT: Studien STAMPEDE, GETUG, CHAARTED

Die vom pU zu Vergleichstherapie vorgelegten Studien GETUG und CHAARTED sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

In der RCT GETUG wurde im Interventionsarm Docetaxel + ADT mit Dexamethason als Begleitbehandlung über maximal 9 Zyklen eingesetzt. Insgesamt erhielten die Studienpatienten im Median 8 Zyklen Docetaxel. Gemäß der Fachinformation soll Docetaxel bei Patienten mit mHSPC aber nur für maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Des Weiteren erfolgte in der Studie GETUG, anders als für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, keine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon. Insgesamt bildet die im Interventionsarm der Studie GETUG eingesetzte Therapie mit Docetaxel + ADT nicht die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab.

In der RCT CHAARTED erfolgte im Interventionsarm zusätzlich zur Behandlung mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen; + Dexamethason) keine Gabe von Prednison oder Prednisolon. Die im Interventionsarm der Studie CHAARTED eingesetzte Therapie bildet daher nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie ab.

Studienpool der vorliegenden Bewertung

Da im relevanten Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Apalutamid + ADT vorliegt und in dieser RCT Placebo + ADT als Vergleich eingesetzt wurde, kommt übereinstimmend mit dem pU für einen adjustierten indirekten Vergleich ausschließlich ADT als Brückenkomparator infrage.

Der Studienpool des adjustierten indirekten Vergleichs der vorliegenden Bewertung umfasst die Studie TITAN auf der Seite von Apalutamid + ADT und die Studie STAMPEDE auf der Seite von Docetaxel + Prednisolon + ADT.

Studiendesign

TITAN (Studie mit Apalutamid + ADT)

Die Studie TITAN ist eine doppelblinde, randomisierte Studie, in der Apalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit Placebo + ADT verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC, wobei Metastasen in Form von

≥ 1 nachgewiesener Knochenläsion vorliegen mussten. Die Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1 haben. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder ≥ 14 Tage und ≤ 3 Monate vor der Randomisierung eine medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga begonnen haben. Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Die Studie TITAN wurde 2015 begonnen und ist noch laufend.

STAMPEDE (Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT)

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

In die Studie STAMPEDE wurden erwachsene Männer mit hormonsensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen, für die eine langfristige Behandlung mit ADT geplant war, und deren Krankheitsbild einer der 3 folgenden Kriterien entsprach:

- 1) neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten
- 2) neu diagnostiziert mit Hochrisiko-lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten
- 3) rezidierte lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und / oder Operation vorbehandelt ist.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist allein der Parallelgruppenvergleich zwischen dem Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm (Studienarm C) und dem ADT-Arm (Studienarm A) relevant. Allerdings ist aus der Gesamtpopulation dieser beiden Studienarme jeweils nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant (siehe dazu unten die detaillierte Beschreibung der relevanten Patientenpopulation).

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

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

Relevante Patientenpopulation der Studie STAMPEDE

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten in der Studie wiesen unabhängig vom Status der Metastasierung ein hormonsensitives Prostatakarzinom auf. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß der Zulassung von Apalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant.

Der pU legt eine Teilpopulation der Studie STAMPEDE vor, die ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen einschließt.

Insgesamt bildet die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie STAMPEDE die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung hinreichend ab und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (im Folgenden als relevante Teilpopulation bezeichnet).

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Insgesamt werden die Studiendesigns und jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen der Studien TITAN und STAMPEDE als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT angesehen. Auf Ebene des Endpunkts skelettbezogene Ereignisse liegen allerdings Unterschiede vor, sodass für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wird.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien TITAN und STAMPEDE als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene ergibt sich für die Studie TITAN für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Morbidität sowie Abbruch wegen UEs ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für die Studie STAMPEDE ergibt sich für alle in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Zusätzlich zu den Ergebnissen für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU im Dossier Daten zur Validierung des rPFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die Daten zur Validierung sind jedoch nicht geeignet, die Validität von rPFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung rPFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet.

Morbidität

Skelettbezogene Ereignisse

In den Studien TITAN und STAMPEDE zeigen sich im jeweiligen Brückenkomparatorarm zu allen Zeitpunkten deutlich unterschiedliche Raten an Patienten mit Ereignis, die die endpunktbezogene Ähnlichkeit beider Studien infrage stellt. In beiden Studien war zwar eine medikamentöse Prophylaxe der skelettbezogenen Ereignisse grundsätzlich erlaubt, jedoch liegen keine Angaben dazu vor bei wie vielen Patienten und mit welchen Wirkstoffen eine Begleitbehandlung für skelettbezogene Ereignisse tatsächlich eingesetzt wurde.

Somit liegen für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien TITAN und STAMPEDE unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, damit liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Der adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt SUE zeigt einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednison + ADT. Aufgrund der Datenlage in der Studie STAMPEDE, bezieht sich diese Aussage auf den Zeitraum von 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Apalutamid + ATD. Die Größe des Effekts lässt sich aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation allerdings nicht quantifizieren.

schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen ausschließlich für die Interventionsseite des indirekten Vergleichs Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ausschließlich ein positiver Effekt für Apalutamid + ADT in der Kategorie Nebenwirkungen.

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

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
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgen-deprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %): konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon oder^d ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studien TITAN wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. In der Studie STAMPEDE war der Einschluss von Patienten mit WHO-PS 2 erlaubt. Überwiegend wiesen jedoch Patienten mit einem WHO-PS von 0 auf. Genaue Angaben zur Anzahl der Patienten mit WHO-PS 2 liegen nicht vor. Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich daher auf Patienten in einem guten Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0-1).</p> <p>c. Patienten mit Hirnmetastasen waren in den Studien TITAN und STAMPEDE ausgeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patienten mit Hirnmetastasen übertragen werden können.</p> <p>d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednisolon oder Prednison + ADT sowie Abirateronacetat + Prednisolon oder Prednison + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>		

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

2.2 Fragestellung

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

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
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %): konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c und Prednison oder Prednisolon <p style="text-align: center;">oder^d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisikometastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.</p> <p>d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednisolon oder Prednison + ADT sowie Abirateronacetat + Prednisolon oder Prednison + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: Weltgesundheitsorganisation-Performance Status</p>	

Die auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten Patientenpopulationen in Tabelle 4 sind nicht vollständig disjunkt, überlappen sich aber auch nicht vollständig. Die Schnittmenge dieser sich überlappenden Patientenpopulationen umfasst Patienten mit mHSPC mit folgenden Krankheitscharakteristika:

- guter Allgemeinzustand (nach ECOG- Performance Status (PS) / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)

- Hochrisiko-Prostatakarzinom
- neu diagnostiziertem Prostatakarzinom.

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

Der pU benennt eine konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für die gesamte Population der Patienten mit mHSPC. Dabei lässt er Prednison bzw. Prednisolon unerwähnt. Die Auswirkung dieser Abweichung auf die vorliegende Bewertung wird in Abschnitt 2.3 beschrieben.

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 27.12.2019)
- bibliografische Recherche zu Apalutamid (letzte Suche am 19.12.2019)
- Suche in Studienregistern zu Apalutamid (letzte Suche am 29.01.2020)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.12.2019)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 20.12.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Apalutamid (letzte Suche am 13.03.2020)
- fokussierte Recherche nach systematischen Übersichten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 19.03.2020)

Durch die Überprüfung wurden keine zusätzlich relevanten Studien identifiziert.

Studienpool des pU

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Apalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT vor. Der Studienpool des pU umfasst folgende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs):

- Intervention: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT: Studie TITAN

- Vergleichstherapie: Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT vs. ADT: Studien STAMPEDE, GETUG, CHAARTED

Die vom pU zu Vergleichstherapie vorgelegten Studien GETUG und CHAARTED sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

Fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studien CHAARTED und GETUG

Studie GETUG (Studie mit Docetaxel + ADT)

Die Studie GETUG [2-4] ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie, in der Docetaxel + ADT mit ADT allein bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem Prostatakarzinom und einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-PS ≤ 2 oder Karnofsky Index ≥ 70 %, für die zudem ein radiologischer Nachweis von Fernmetastasen vorliegt. Patienten durften nicht länger als 2 Monate vor Studieneinschluss mit der ADT begonnen haben. Patienten, die eine Chemotherapie zur Behandlung von Metastasen erhielten, wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 385 Patienten 1:1 in die Studie randomisiert, 192 Patienten in den Docetaxel + ADT-Arm und 193 Patienten in den ADT-Arm.

Im Interventionsarm der Studie wurde Docetaxel + ADT mit Dexamethason als Begleitbehandlung über maximal 9 Zyklen eingesetzt. Sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm konnte ADT in Form von einer chirurgischen Kastration oder GnRH-Agonisten (GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon) allein oder in Kombination mit nicht steroidalen Antiandrogenen bis zur Entwicklung einer Resistenz erfolgen.

Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben definiert. Weitere Endpunkte waren klinische bzw. biochemisches progressionsfreies Überleben (PFS), Morbidität, die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Insgesamt erhielten die Studienpatienten im Median 8 Zyklen Docetaxel. Diese Anzahl der Therapiezyklen mit Docetaxel entspricht nicht der Zulassung. Gemäß der Fachinformation soll Docetaxel bei Patienten mit mHSPC für maximal 6 Zyklen verabreicht werden [5].

Des Weiteren erfolgte in der Studie GETUG, anders als für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, keine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon.

Insgesamt bildet die im Interventionsarm der Studie GETUG eingesetzte Therapie mit Docetaxel + ADT nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Die Studie GETUG wird abweichend vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen.

Studie CHAARTED (Studie mit Docetaxel + ADT)

Die Studie CHAARTED [6-10] ist eine offene, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Docetaxel + ADT mit einer Behandlung mit ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit pathologisch bestätigtem Prostatakarzinom oder einer Diagnose des Prostatakarzinoms über einen erhöhten prostataspezifisches Antigen(PSA)-Spiegel, radiologischer Evidenz für Fernmetastasen und einem ECOG-PS von ≤ 2 . Patienten, die eine ADT zur Behandlung eines metastasierten Prostatakarzinoms erhielten wurden eingeschlossen, wenn die Therapie maximal 120 Tage vor Randomisierung begonnen wurde und seitdem keine Anzeichen der Krankheitsprogression vorlagen.

Insgesamt wurden 790 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Studie randomisiert, 397 Patienten in den Docetaxel + ADT-Arm und 393 Patienten in den ADT-Arm.

Im Interventionsarm der Studie erfolgte die Behandlung mit Docetaxel gemäß dem deutschen Zulassungsstatus mit bis zu 6 Zyklen und der Begleittherapie mit Dexamethason [5]. Eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon war in der Studie nicht vorgesehen. Die ADT in beiden Studienarmen der Studien CHAARTED konnte chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga bis zur Entwicklung von Resistenz erfolgen. Bei Nichtansprechen auf die Hormontherapie konnten die Patienten im ADT-Arm zur Docetaxel-Therapie wechseln.

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

Wie bereits für die Studie GETUG beschrieben, war auch in der Studie CHAARTED zusätzlich zu Docetaxel keine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon geplant. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, wonach Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zusätzlich zu ADT festgelegt ist. Die im Interventionsarm der Studie CHAARTED eingesetzte Therapie bildet daher nicht zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Die Studie CHAARTED wird abweichend vom pU nicht in die Bewertung eingeschlossen.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Da im relevanten Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Apalutamid vorliegt und in dieser RCT Placebo + ADT als Vergleich eingesetzt wurde, kommt übereinstimmend mit dem pU für einen adjustierten indirekten Vergleich ausschließlich Placebo + ADT bzw. ADT als Brückenkompator infrage.

In die vorliegenden Bewertung werden die in der Tabelle 5 aufgeführten Studien eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Studie mit der Intervention						
TITAN (NCT02489318)	ja	ja	nein	nein ^d	ja [11]	ja [12,13]
Studie mit der Vergleichstherapie						
STAMPEDE (NCT00268476)	nein	nein	ja	nein	ja [14]	ja [15-20]
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA d. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

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

Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

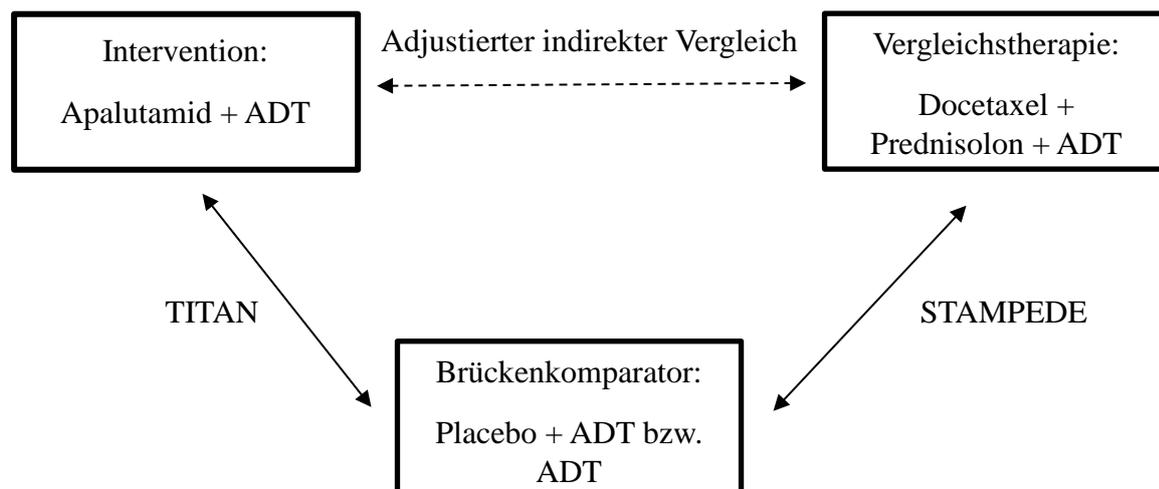


Abbildung 1: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Apalutamid + ADT und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel + Prednisolon + ADT

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit der Intervention						
TITAN	RCT, doppel- blind, parallel	erwachsene Patienten mit metastasiertem ^b hormon- sensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) und ECOG-PS 0 oder 1 ^c	Apalutamid + ADT (N = 525) Placebo + ADT (N = 527)	Screening: Bis zu 28 Tagen vor Randomisierung Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, Rücknahme der Einverständniserklärung oder unannehmbaren behandlungs- assoziierten Toxizität ^d Beobachtung: bis zum Tod, zur Rücknahme der Einverständnis- erklärung, zum Lost to Follow up oder bis zum Studienende	260 Zentren in: Argentinien, Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Süd-Korea, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA 12/2015–laufend Datenschnitt: 23.11.2018	primär: Gesamtüberleben, rPFS sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit der Vergleichstherapie						
STAMPEDE	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit Prostatakarzinom, für die eine langfristige ADT geplant ist ^e , mit WHO-PS 0–2: <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit neu diagnostizierter, metastasierter oder lymphknotenpositiver Erkrankung, oder ▪ mit Hochrisiko-, lokal fortgeschrittener, nicht metastasierter Erkrankung, die mit Radiotherapie behandelt werden sollten, oder ▪ vorbehandelt mit Radiotherapie oder Operation, mit rezidivierter, lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung 	für die Bewertung relevante Arme ^f : Docetaxel + Prednisolon + ADT (N = 592) ADT (N = 1184) Davon relevante Teilpopulation ^g : Docetaxel + Prednisolon + ADT (n = 362) ADT (n = 724)	Screening: bis zu 8 Wochen Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung, Beginn einer neuen Krebstherapie oder Entscheidung des Arztes <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel: maximal 6 Zyklen ▪ ADT: k. A. Beobachtung: bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung	Insgesamt 116 Zentren im Großbritannien und Schweiz ^h Gesamtstudie: 09/2005–laufend Relevante Studienarme: k. A. Datenschnitt (OS): 13.07.2018	primär: Gesamtüberleben, Überleben ohne Therapieversagen sekundär: 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. Patienten mit Gehirnmetastasen oder ausschließlich viszerale Metastasen waren ausgeschlossen</p> <p>c. Bis Amendment 1 durften auch Patienten mit ECOG-PS 2 eingeschlossen werden.</p> <p>d. Nach der Interimsanalyse (Datenschnitt 23.11.2018) wurde die Studie nach Empfehlung des IDMC entblindet und die Patienten aus dem Kontrollarm durften in einer Extensionsphase zu Apalutamid wechseln.</p> <p>e. Laut Leitlinie stellt eine langfristige ADT eine Therapieoption für Patienten mit mHSPC dar [21].</p> <p>f. In der Studie STAMPEDE wurde ein Vergleichsarm (Arm A) und verschiedenen Interventionsarme untersucht. Für die vorliegende Bewertung ist der Vergleich zwischen Arm A (ADT) und Arm C (Docetaxel + Prednisolon + ADT) relevant.</p> <p>g. Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom</p> <p>h. Es liegen keine Angaben dazu, wie viele Zentren Patienten in den 2 relevanten Studienarmen eingeschlossen haben.</p>						

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

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte^a
ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IDMC: Independent Data and Safety Committee; k. A.: keine Angabe; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patienten; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; rPFS: radiologisches progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status						

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

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Studie mit der Intervention		
TITAN	Apalutamid 240 mg oral (4 x 60 mg Tabletten) täglich + ADT ^a	Placebo oral (4 x 60 mg Tabletten) täglich + ADT ^a
Therapieanpassung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apalutamid: Therapieunterbrechung bei Toxizität Grad ≥ 3, maximal 2-mal Dosisreduktion zu 180 mg bzw. 120 mg bei wiederkehrender Toxizität; Therapieabbruch bei nach Reduktion andauernder Toxizität oder Grad 4 Neurotoxizität ▪ ADT: keine Anpassung 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ ADT: keine Anpassung
Vorbehandlung		
<u>Erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ bei Vorbehandlung mit Docetaxel: maximal 6 Zyklen, letzte Dosis ≤ 2 Monate vor der Randomisierung, Aufrechterhaltung des Ansprechens, bestätigt durch bildgebendes Verfahren oder PSA Test ▪ maximal einmalige Bestrahlung / chirurgische Intervention; Bestrahlung zur Behandlung von metastatischen Läsionen muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein ▪ Vorbehandlung des lokalen Prostatakarzinoms (alle Behandlungen müssen ≥ 1 Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen sein): ≤ 3 Jahre ADT insgesamt, bzw. andere Behandlungen wie Bestrahlung, Prostatektomie, Lymphknoten Präparation und systemische Therapien 		
<u>Nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vorbehandlung mit anderen Anti-Androgenen der nächsten Generation (z. B. Enzalutamid), CYP17 Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat), Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T), radiopharmazeutischen Wirkstoffen ▪ andere Chirurgische Eingriffe als Kastration, Bestrahlung, experimentelle Wirkstoffe innerhalb 28 Tage vor der Randomisierung 		
Begleitbehandlung:		
<u>Erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bisphosphonat oder Denosumab zur Behandlung der Metastasen in den Knochen, bei stabiler Dosis ≥ 28 Tage vor der Randomisierung, sonst nur nach dokumentierter Progression; für Osteoporoseprophylaxe auch erlaubt ▪ zeitweiliger Einsatz von Opioiden zur Behandlung von Schmerz ▪ chirurgische Eingriffe oder Prozeduren für Behandlung lokaler Progression (z. B. transurethrale Prostataresektion und Einsatz von urethralen Stents) ▪ weitere unterstützende Therapien, z. B. hämatopoietische Wachstumsfaktoren, Transfusionen 		

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

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
	<u>Nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Wirkstoffe, die dafür bekannt sind, die Anfallsschwelle zu senken, müssen ≥ 28 Tage vor der Randomisierung abgesetzt oder substituiert werden (z. B. atypische Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva) ▪ CYP17 Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat), andere Hormontherapien für das Prostatakarzinom, andere Antiandrogene (z. B. Enzalutamid, Bicalutamid, Nilutamid, Flutamid, Cyproteronacetat) ▪ Chemotherapie, Krebs-Immuntherapie, andere Onkologika ▪ experimentelle Stoffe ▪ Radiotherapie für neue schmerzhafte Metastasen, die nicht beim Studienbeginn vorhanden waren 	
Studie mit der Vergleichstherapie		
STAMPEDE	Docetaxel 75 mg/m ² i. v. am Tag 1 eines Zyklus (maximal 6 Zyklen à 21 Tage) + ADT ^{b, c} + Prednisolon 5 mg 2-mal täglich + Dexamethason jeweils vor und nach der Infusion	ADT ^{b, c}
	<u>Therapieanpassung:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ADT: k. A. ▪ Docetaxel: 2 Dosisreduktionen bis auf 45 mg/m² wegen Toxizität erlaubt 	
	Vorbehandlung <u>Erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 3 Monate vorherige ADT (Chirurgische Kastration oder Gabe von LHRH-Analoga), mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen (diese mussten 14 Wochen vor Randomisierung gestartet sein) <u>Nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemotherapie, Operation innerhalb 4 Wochen vor Studieneinschluss ▪ Langzeit-Hormontherapie ▪ systemische Therapie (mit Ausnahme der unten genannten Therapien) 	
	Begleitbehandlung <u>Erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jede Behandlung, die der Prüfarzt als angemessen findet (z. B. NSAIDs, Bisphosphonate, Vitamine) ▪ Antiandrogene zur Therapie der Flare-Reaktion^d bei Behandlung mit LHRH-Agonisten 	

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

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
a.	Behandlung mit GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration muss ≥ 14 Tage vor der Randomisierung begonnen haben, die Behandlung sollte dabei ≤ 3 Monate (6 Monate für Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung) gedauert haben. Patienten, die ≤ 28 Tage vor der Randomisierung einen GnRH-Agonisten eingenommen haben, müssen ≥ 14 Tage vor der Randomisierung ein Anti-Androgen der 1. Generation einnehmen. Die Einnahme des Anti-Androgens muss vor der Randomisierung beendet werden.	
b.	Chirurgische Kastration oder Gabe von GnRH-Agonisten oder -Antagonisten	
c.	Im Fall einer ADT vor dem Studienbeginn, sollte diese maximal 12 Wochen vor der Randomisierung gestartet werden.	
d.	kurzzeitiger starker Anstieg der Testosteronkonzentration im Blut durch die Gabe von GnRH-Agonisten	
ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP: Zytochrome; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; k. A.: keine Angaben; NSAID: Nicht steroidale antiinflammatorische Wirkstoffe; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Studiendesign

TITAN (Studie mit Apalutamid + ADT)

Die Studie TITAN ist eine doppelblinde, randomisierte Studie, in der Apalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit Placebo + ADT verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC, wobei Metastasen in Form von ≥ 1 nachgewiesener Knochenläsion vorliegen mussten. Die Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1 haben. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder ≥ 14 Tage und ≤ 3 Monate vor der Randomisierung eine medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga begonnen haben. Eine Vorbehandlung mit ≤ 6 Zyklen Docetaxel war ebenfalls erlaubt. Patienten mit einer Docetaxel-Vorbehandlung war es erlaubt ihre ADT ≤ 6 Monate vor dem Studieneinschluss zu beginnen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit ausschließlich viszeralen oder Lymphknoten-Metastasen, Hirnmetastasen, kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen sowie eingeschränkter hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion.

Insgesamt wurden 1052 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf beide Studienarme randomisiert eingeschlossen. Die Stratifizierung erfolgte nach dem Gleason-Score (< 7 vs. ≥ 7), geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. alle anderen Länder) und nach Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein).

Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus [22]. Die Patienten wurden mit Apalutamid bis zur Krankheitsprogression, oder inakzeptabler Toxizität behandelt, danach konnten sie auf eine Folgetherapie wechseln.

Im Apalutamid + ADT-Arm erhielten zum vorliegenden Datenschnitt (23.11.2018) 16,6 % und im Placebo + ADT-Arm 36,1 % der Patienten bereits eine systemische Folgetherapie. Die meisten Patienten erhielten dabei eine Hormontherapie, beispielsweise mit einem Antiandrogen und / oder eine Chemotherapie (siehe Tabelle 29).

Als Ko-primäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben und das radiografische Progressionsfreie Überleben (rPFS) definiert. Weitere Patientenrelevante Endpunkte sind symptomatische lokale Progression (Harnröhren- oder Blasenaustrittsobstruktion), Schmerz, Fatigue, skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand sowie UEs.

Die Studie TITAN wurde 2015 begonnen und ist noch laufend. Nach der Interimsanalyse zum vorliegenden Datenschnitt (23.11.2018) wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben und ein Behandlungswechsel für Patienten des Placebo + ADT-Arms auf Apalutamid + ADT erlaubt.

STAMPEDE (Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT)

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

In die Studie STAMPEDE wurden erwachsene Männer mit hormonsensitiven Prostatakarzinom eingeschlossen, für die eine langfristige Behandlung mit ADT geplant war, und deren Krankheitsbild einer der 3 folgenden Kriterien entsprach:

- 1) neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten
- 2) neu diagnostiziert mit Hochrisiko-lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten
- 3) rezidierte lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und / oder Operation vorbehandelt ist.

Ausgeschlossen waren Patienten mit Hirnmetastasen, kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen, eingeschränkter hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion, oder einem World Health Organization-Performance Status (WHO-PS) > 2.

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

Die Behandlung mit Docetaxel im Interventionsarm der Studie STAMPEDE erfolgte wie in Tabelle 7 beschrieben und entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Docetaxel in der vorliegenden Indikation [5]. Die ADT-Behandlung konnte in beiden Studienarmen chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen. Falls eine ADT zu

Studienbeginn bereits durchgeführt wurde, musste diese seit mindestens 14 Tagen und maximal 3 Monaten vor Studienbeginn gestartet sein.

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

Primärer Endpunkt für die in der vorliegenden Bewertung relevanten Studienarme der Studie STAMPEDE ist das Gesamtüberleben. Weitere patientenrelevante Endpunkte sind symptomatische skelettbezogene Ereignisse, weitere Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

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

Relevante Patientenpopulation der Studie STAMPEDE

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten in der Studie wiesen unabhängig vom Status der Metastasierung ein hormonsensitives Prostatakarzinom auf. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß der Zulassung von Apalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant.

Der pU legt eine Teilpopulation der Studie STAMPEDE vor, die ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen einschließt. Diese umfasst insgesamt 1086 Patienten, 362 Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm und 724 Patienten im ADT-Arm. Insgesamt umfasst die Teilpopulation 61 % der in den relevanten Studienarmen der Studie STAMPEDE eingeschlossenen Gesamtpopulation.

Der überwiegende Anteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation weist einen WHO-PS von 0 auf (74,6 % bzw. 72 %). Für die restlichen Patienten ist ein WHO-PS von 1 bis 2 angegeben.

Insgesamt bildet die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie STAMPEDE die Zielpopulation der vorliegenden Bewertung hinreichend ab und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (in der vorliegenden Bewertung als relevante Teilpopulation bezeichnet).

Ein Großteil der Patienten in der relevanten Teilpopulation hatte bereits bis zum vorliegenden Datenschnitt eine systemische Folgetherapie erhalten (Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm: 68 %, ADT-Arm: 80 %). Es geht jedoch aus den vorliegenden Angaben nicht hervor, ob sich die Angabe zur Folgetherapie nur auf Therapien des Prostatakarzinoms oder auch Begleittherapien wie z. B. Bisphosphonate beziehen (siehe Tabelle 30). Im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm wurde vorwiegend Abirateron und / oder Antiandrogene als Folgetherapie eingesetzt. Im ADT-Arm wurde am häufigsten Docetaxel und / oder Antiandrogene als Folgetherapie eingesetzt. Jedoch erhielten auch im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm 14 % der Patienten auch als Folgetherapie weiterhin Docetaxel (siehe Tabelle 30).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Studie mit der Intervention	
TITAN	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende
Morbidität skelettbezogene Ereignisse	bis zum Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Studienende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^a
Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Studie mit der Vergleichstherapie	
STAMPEDE	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod
Morbidität skelettbezogene Ereignisse	bis zum Tod
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^a
Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
a. In den Studien wurden unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (siehe Tabelle 12).	
ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind in den beiden Studien TITAN und STAMPEDE systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der

Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Datenschnitte

Studie TITAN

Für die Studie TITAN war als finaler Datenschnitt eine Auswertung des Gesamtüberlebens nach Versterben von etwa 410 Patienten geplant. Zuvor sollten gemäß Amendment 4 (05.09.2018) 2 Interimsanalysen für das Gesamtüberleben erfolgen, wenn bezogen auf die Anzahl von 410 Patienten für den finalen Datenschnitt ca. 50 % (205 Patienten) bzw. ca. 70 % (287 Patienten) verstorben waren. Die Analyse der weiteren Endpunkte sollten zum Zeitpunkt der 1. Interimsanalyse durchgeführt werden. Der vorliegende 1. Datenschnitt (23.11.2018) fand nach Versterben von 200 Patienten statt und entspricht damit der 1. Interimsanalyse. Zu diesem Datenschnitt liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Daten vor. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Studie STAMPEDE

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

Studienpopulation

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

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

Studie Charakteristika Kategorie	Studie mit Apalutamid + ADT		Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT	
	TITAN		STAMPEDE	
	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT	Docetaxel + Prednisolon + ADT	ADT
	N ^a = 525	N ^a = 527	N ^a = 362	N ^a = 724
Alter [Jahre], Median [Q1; Q3]	69 [63; 75]	68 [62; 74]	65 [60; 70]	65 [60; 71]
Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	4,1 [0,5; 222,9] ^b	4,0 [0,7; 341,4] ^b	2,4 [1,8; 3,1] ^c	2,3 [1,6; 3,0] ^c
Abstammung, n (%)				
weiß	354 (67)	365 (69)	k. A.	k. A.
schwarz	10 (2)	9 (2)	k. A.	k. A.
asiatisch	119 (23)	110 (21)	k. A.	k. A.
andere	31 (6) ^d	35 (6) ^d	k. A.	k. A.
unbekannt	11 (2)	8 (2)	k. A.	k. A.
Gleason-Score, n (%)				
< 8	174 (33,1) ^e	169 (32,1) ^e	65 (18)	158 (22)
≥ 8	351 (66,9) ^e	358 (67,9) ^e	253 (70)	480 (66)
unbekannt	0 (0)	0 (0)	44 (12)	86 (12)
Region, n (%)				
Nordamerika / Europa	173 (33)	173 (33)	0 (0)	0 (0)
Europa	k. A.	k. A.	362 (100)	724 (100)
Rest der Welt	352 (67)	354 (67)	0 (0)	0 (0)
ECOG-PS, n (%)				
0	328 (62,5)	348 (66,0)	270 (74,6) ^f	521 (72,0) ^f
1–2	197 (37,5) ^e	179 (34,0) ^e	92 (25,4) ^f	203 (28,0) ^f
1	197 (37,5)	178 (33,8)	k. A.	k. A.
2	0 (0)	1 (0,2)	k. A.	k. A.
unbekannt	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fernmetastasen bei der Initialdiagnose, n (%)	411 (78,3)	441 (83,7)	347 (95,9) ^e	690 (95,3) ^e
Fernmetastasen beim Studienbeginn, n (%)	525 (100)	527 (100)	362 (100) ^g	724 (100) ^g
Lokalisation der Metastasen beim Studienbeginn, n (%)				
Knochen	525 (100,0)	527 (100,0)	307 (85)	634 (88)
Knochen allein	289 (55,0)	269 (51,0)	k. A.	k. A.
Lymphknoten	199 (37,9)	219 (41,6)	102 (28)	221 (31)
Viszeral	56 (10,7)	72 (13,7)	k. A.	k. A.

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

Studie Charakteristika Kategorie	Studie mit Apalutamid + ADT		Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT	
	TITAN		STAMPEDE	
	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT	Docetaxel + Prednisolon + ADT	ADT
	N ^a = 525	N ^a = 527	N ^a = 362	N ^a = 724
Vortherapie				
Prostatektomie oder Radiotherapie	94 (17,9)	79 (15,0)	k. A.	k. A.
Prostatektomie	26 (5,0)	27 (5,1)	k. A.	k. A.
Radiotherapie	47 (9,0)	39 (7,4)	k. A.	k. A.
Prostatektomie + Radiotherapie	21 (4,0)	13 (2,5)	k. A.	k. A.
Hormontherapie	525 (100,0)	527 (100,0)	0 (0)	0 (0)
Antiandrogene der 1. Generation	352 (67,0)	361 (68,5)	k. A.	k. A.
GnRH-Analoga	496 (94,5)	489 (92,8)	k. A. ^h	k. A. ^h
bilaterale Orchiektomie	33 (6,3)	40 (7,6)	k. A.	k. A.
Vorausgehende Docetaxel Therapie, n (%)				
nein	467 (89,0)	472 (89,6)	k. A.	k. A.
ja	58 (11,0)	55 (10,4)	k. A.	k. A.
Zeit seit Beginn der ADT für mHSPC bis zur Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	1,8 [0,9; 3,5]	1,8 [0,9; 3,5]	nicht zutreffend ^h	nicht zutreffend ^h
Therapieabbruch, n (%)	177 (33,8)	284 (53,9)	k. A. ⁱ	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. [Min; Max] c. Eigene Berechnung aus Angaben in Tagen d. Zusammenfassung der Kategorien „Amerikanischer Indianer / Ureinwohner Alaskas“, „andere“ und „multipel“, eigene Berechnung e. eigene Berechnung f. Angaben für WHO-PS g. In der ausgewerteten Teilpopulation waren nur Patienten im metastasiertem Stadium eingeschlossen. h. Alle Patienten haben die ADT beim Studieneinschluss angefangen i. 29 Patienten im Docetaxel Arm haben die Behandlung gar nicht begonnen. ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status				

Die Charakteristika der Patienten sind zwischen den Armen der einzelnen Studien jeweils hinreichend ausgewogen. Die Patienten waren in den jeweiligen Studien im Mittel etwa 69 bzw. 65 Jahre alt, alle wiesen Fernmetastasen auf und die Mehrzahl der Patienten hatte einen Gleason-Score ≥ 8 sowie einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS bzw. WHO-PS von 0 oder 1).

Unterschiede zwischen den Studien zeigten sich im Anteil von Patienten mit ECOG-PS bzw. WHO-PS 0, im Anteil der Patienten mit Knochenmetastasen zu Studienbeginn und auch im Anteil der Patienten mit Fernmetastasen bei der Initialdiagnose. Unterschiede in der Vorbehandlung sind aufgrund fehlender Angaben für die Studie STAMPEDE nur begrenzt beurteilbar. Allerdings zeigen sich Unterschiede in der Vorbehandlung mit ADT und Docetaxel. Diese Aspekte werden in Abschnitt 2.3.3 zur Ähnlichkeitsprüfung diskutiert.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Studie	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Studie mit der Intervention		
TITAN	N = 525	N = 527
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	20,5 [14,9; 24,7]	18,3 [10,3; 22,9]
Mittelwert (SD)	16,7 (8,0)	19,0 (7,8)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	20,4 [k. A.]	22,9 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität: skelettbezogene Ereignisse	kein indirekter Vergleich durchgeführt ^a	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^b	
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
Studie mit der Vergleichstherapie	Docetaxel + Prednisolon + ADT	ADT
STAMPEDE	N = 362	N = 724
Behandlungsdauer [Monate]	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	78,2 [k. A.]	76,4 [k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität: skelettbezogene Ereignisse	kein indirekter Vergleich durchgeführt ^a	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^b	
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. aufgrund nicht hinreichender Ähnlichkeit wird in der vorliegenden Bewertung kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.3)		
b. In den Studien TITAN und STAMPEDE wurden unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (siehe Tabelle 12).		
ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Innerhalb der Studie TITAN bestehen zwischen den Behandlungsarmen keine relevanten Unterschiede in der medianen und mittleren Behandlungs- sowie der medianen Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben. Für die Studie STAMPEDE fehlen Angaben für die Behandlungsdauer. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben unterscheidet sich nicht relevant zwischen den Behandlungsarmen. Für beide Studien fehlen Angaben zur Beobachtungsdauer von Endpunkten zu Nebenwirkungen.

In der Beobachtungsdauer zwischen den einzelnen Studien liegen deutliche Unterschiede vor. Aufgrund der verwendeten statistischen Modelle (Cox-Proportional-Hazards-Modelle) und der langen Beobachtungsdauern wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse in beiden Studien aussagekräftig sind. Anhand der beobachteten Hazard Ratios, unter Annahme proportionaler Hazards, kann trotz der Unterschiede in Beobachtungsdauern zwischen den Studien der adjustierte indirekte Vergleich durchgeführt werden.

2.3.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

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

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Studiendesign

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

Weiterhin unterscheiden sich die Zeiträume der Studiendurchführung. Die Studie STAMPEDE wurde bereits im Jahr 2005 gestartet, die Studie TITAN hingegen erst im Jahr 2015.

Begleittherapien

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

Folgetherapien

Die in der Tabelle 29 und Tabelle 30 vorliegenden Daten zu Folgetherapien in den Einzelstudien TITAN und STAMPEDE sind aufgrund der deutlichen Unterschiede in der Beobachtungsdauer und unterschiedlicher Kategorisierung der Folgetherapien nicht per se vergleichbar. Es geht jedoch aus den Angaben hervor, dass in beiden Studien grundsätzlich ähnliche Therapien zur Verfügung standen und eingesetzt wurden, vorwiegend Hormontherapie (z. B. Abirateron, Enzalutamid) und / oder Chemotherapie (überwiegend mit Docetaxel). Insgesamt bilden die eingesetzten Wirkstoffe weitgehend die Empfehlungen der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms ab [21]. Einige Wirkstoffe wie Enzalutamid oder Abirateron standen zwar aufgrund unterschiedlicher Zeiträume der Studiendurchführung erst später im Verlauf der Studie STAMPEDE zur Verfügung. Insgesamt wird die ausreichende Ähnlichkeit der beiden Studien bezüglich der Folgetherapien für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht grundsätzlich infrage gestellt.

Ähnlichkeit der Patientenpopulation

Patientencharakteristika

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

Kleinere Unterschiede zwischen den Studien zeigten sich beim ECOG-PS bzw. WHO-PS. Hier liegt der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 in der Studie TITAN mit etwa 2 Drittel etwas niedriger als in der Studie STAMPEDE, in der ca. 3 Viertel der Patienten einen WHO-PS 0 aufwiesen. Da aber insgesamt jeweils der Großteil der Patienten in beiden Studien in einem guten Allgemeinzustand (ECOG-PS / WHO-PS 0 der 1) ist wird bezüglich dieser Aspekte von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen.

Alle im indirekten Vergleich eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn Fernmetastasen auf. Beim Anteil der Patienten mit Knochenmetastasen zu Studienbeginn bestehen jedoch Unterschiede zwischen den Studien. In der Studie TITAN wiesen alle Patienten Knochenmetastasen, während es in der Studie STAMPEDE 85 % bzw. 88 % der Patienten waren. Außerdem lagen in der Studie TITAN bei ca. 81 % der Patienten Fernmetastasen bei Initialdiagnose vor, in der Studie STAMPEDE bei etwa 95 % der Patienten. In beiden Studien war allerdings jeweils der überwiegende Teil der Patienten von Knochenmetastasen zu Studienbeginn sowie von Fernmetastasen bei Initialdiagnose betroffen, sodass trotz der beschriebenen Unterschiede insgesamt von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs ausgegangen wird.

Vorbehandlung

Vorbehandlung mit ADT

Bei der Vorbehandlung mit ADT liegen Unterschiede zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE vor. In der Studie TITAN musste die ADT mindestens 14 Tage und maximal 3 Monate vor der Randomisierung begonnen werden. In der Studie STAMPEDE sollten vorzugsweise Patienten eingeschlossen werden, die vor der Randomisierung keine Behandlung mit ADT begonnen haben. Bei einer bereits bestehenden ADT durfte diese nicht länger als 12 Wochen vor der Randomisierung eingenommen worden sein.

In der Studie TITAN hatten entsprechend des Einschlusskriteriums alle Patienten eine Vorbehandlung mit ADT vor Randomisierung begonnen. In der relevanten Teilpopulation der Studie STAMPEDE wurde eine ADT für mHSPC bei allen Patienten erst nach der Randomisierung initiiert. Die Patienten in der Studie TITAN wurden im Median 1,8 Monate vor der Randomisierung mit ADT behandelt. Insbesondere weil eine ADT dauerhaft eingesetzt wird, wird nicht davon ausgegangen, dass eine solche vergleichsweise kurze ADT-Vorbehandlung, gemessen an der gesamten Behandlungsdauer in beiden Studien (siehe Tabelle 10) maßgebliche Auswirkung hat. Daher wird auch nicht davon ausgegangen, dass die Patienten der Studie TITAN zum Zeitpunkt der Randomisierung sich deswegen beispielsweise in ihrer Krankheitsschwere oder ihrem Risikoprofil maßgeblich von den Patienten der relevanten Teilpopulation der Studie STAMPEDE unterscheiden.

Vorbehandlung mit Docetaxel

Ein weiterer Unterschied bei der Vorbehandlung zwischen den Studien bestand darin, dass in der Studie TITAN eine Vorbehandlung mit Docetaxel (≤ 6 Zyklen) erlaubt war. In der Studie STAMPEDE war eine Vorbehandlung mit der Chemotherapie nicht erlaubt. Da jedoch in der Studie TITAN ca. 11 % der Patienten eine Vorbehandlung mit Docetaxel vor Studieneinschluss erhalten hatten wird diesbezüglich von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen der Studien TITAN und STAMPEDE ausgegangen.

Ähnlichkeit des Brückenkomparators

Die Behandlung im Brückenkomparatorarm war in der Studie TITAN Placebo + ADT und in der Studie STAMPEDE eine ADT. Diese konnte in beiden Studie chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga (GnRH-Agonisten oder -Antagonisten) erfolgen. Detaillierte Angaben zur Art der eingesetzten ADT liegen nur für die Studie TITAN vor (siehe Tabelle 9). In beiden Studien wurde eine kurzzeitige Gabe von Antiandrogenen bei Einsatz von GnRH-Agonisten als angemessen angesehen. Auch laut Leitlinie der National Comprehensive Cancer Network(NCCN) zur klinischen Praxis bei Prostatakarzinom [23] ist der Einsatz von Antiandrogenen der 1. Generation für ≥ 7 Tage zusätzlich zu GnRH-Agonisten zur Kontrolle des Testosteronanstiegs bei Patienten mit Knochenmetastasen empfohlen.

Der Unterschied zwischen den Studien besteht darin, dass in der Studie TITAN die Patienten ihre Behandlung mit ADT bzw. GnRH-Agonisten und somit gegebenenfalls auch mit

Antiandrogenen bereits vor der Randomisierung begonnen haben mussten. Die Antiandrogene mussten dabei vor der Randomisierung abgesetzt worden sein. In der Studie STAMPEDE wurde die ADT bzw. GnRH-Agonisten sowie gegebenenfalls die Antiandrogene nach der Randomisierung gestartet (siehe oben der Abschnitt zur Ähnlichkeit der Vorbehandlung). In der Studie TITAN hatten 68,5 % der Patienten im Brückenkomparatorarm eine Vortherapie mit Antiandrogenen erhalten (siehe Tabelle 9). Zum Einsatz der Antiandrogene in der Studie STAMPEDE liegt lediglich die Information vor, dass für etwa 76 % der Gesamtpopulation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine kurzzeitige Therapie mit Antiandrogenen jeweils in beiden relevanten Studienarmen geplant war. Obwohl gemäß Studienplanung ausschließlich ein kurzzeitiger Einsatz von Antiandrogenen zur Kontrolle des Testosteronspiegelanstiegs vorgesehen war, wurde jedoch bei Studieneinschluss für etwa 15 % der Patienten in der Gesamtpopulation eine langzeitige Gabe von Antiandrogenen geplant. Wie viele Patienten in der relevanten Teilpopulation tatsächlich mit Antiandrogenen und wie lange behandelt wurden ist unbekannt.

Ähnlich wie im Abschnitt Ähnlichkeit der Vorbehandlung beschrieben stellt dieser auf die Randomisierung bezogen unterschiedliche Zeitpunkt des Einsatzes von Antiandrogenen die Ähnlichkeit des Brückenkomparators nicht grundsätzlich infrage. Jedoch wird dieser Unterschied bei der Interpretation der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.3).

Zusammenfassung

Insgesamt werden die Studien TITAN und STAMPEDE als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT angesehen. Die bei der Behandlung im Brückenkomparatorarm vorliegende Unsicherheit wird bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

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

2.3.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

Studie	Verblindung						
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
Studie mit der Intervention							
TITAN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Studie mit der Vergleichstherapie							
STAMPEDE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide eingeschlossenen Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Das offene Studiendesign der Studie STAMPEDE wird in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial kommentiert.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - skelettbezogene Ereignisse
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte					
	Gesamtüberleben	Skelettbezogene Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs
Studie mit der Intervention						
TITAN	ja	ja ^a	nein ^b	ja	ja ^a	ja
Studien mit der Vergleichstherapie						
STAMPEDE	ja	ja ^a	nein ^b	ja	ja ^a	nein ^c
a. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.3). b. In den Studien wurden unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (in der Studie TITAN wurde FACT-P, in der Studie STAMPEDE wurde EORTC QLQ-C30 eingesetzt). Daher ist kein indirekter Vergleich möglich. c. keine Angaben zum Endpunkt vorhanden ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis						

Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs für die Endpunkte zu Nebenwirkungen nicht erfüllt ist (siehe Abschnitt 2.4.3), wurde keine Auswahl von spezifischen UEs vorgenommen.

Relevanz der vorgelegten Surrogatvalidierungsstudie

In die Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben bezieht der pU die Ergebnisse einer von ihm durchgeführten Untersuchung zur Validierung des Endpunkts rPFS als Surrogat für das Gesamtüberleben im Anwendungsgebiet des metastasierten Prostatakarzinoms ein. Eine Begründung für eine Notwendigkeit der Betrachtung des rPFS als Surrogat für das Gesamtüberleben führt der pU nicht an.

Der pU beabsichtigt, mittels einer korrelationsbasierten Methodik den Endpunkt rPFS als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren. Eine Aussage über den Effekt der Behandlung auf das Gesamtüberleben soll mithilfe einer Surrogate-Threshold-Effect (STE)-Berechnung aus der Effektschätzung für das rPFS abgeleitet werden. Diese Methodik ist grundsätzlich für die Surrogatvalidierung geeignet. Der pU bezieht sich bei der Festlegung der Methodik auf die Empfehlungen des Rapid Reports A10-05 [24] und der Publikation von Schürmann 2016 [25].

Der Studienpool des pU zur Surrogatvalidierung umfasst insgesamt 16 RCTs [12,26-40]. Für diesen Studienpool ergibt sich ein STE von 0,67. Der pU führt die Berechnung des STE unter Ausschluss 1 RCT [26] erneut durch. Als Begründung für den Ausschluss der oben genannten RCT benennt der pU eine abweichende Operationalisierung des rPFS, die zu der erhöhten Heterogenität in den Daten beitragen könne. Für den reduzierten Studienpool ergibt sich ein STE von 0,80. Diesen STE zieht der pU dann für sein weiteres Vorgehen heran. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) für das rPFS aus dem indirekten Vergleich, den der pU zur Ableitung des Zusatznutzens betrachtet (TITAN vs. GETUG, CHAARTED), liegt bei [0,57; 0,96]. Der pU berechnet auch die 95 %-KIs für den für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten Studienpool (TITAN vs. STAMPEDE). Hierbei liegt das 95 %-KI bei [0,53; 0,91]. Für beide indirekten Vergleiche liegt das jeweilige 95 %-KI somit nicht vollständig unterhalb der vom pU berechneten STE-Grenzwerte. Kein anderes Ergebnis zeigt sich für die 3. vom pU vorgelegte Berechnung zu TITAN vs. GETUG, CHAARTED, STAMPEDE (95 %-KI: [0,57; 0,91]). Damit ist aus den Ergebnissen der vorliegenden Validierungsstudie nicht abzuleiten, dass rPFS ein valides Surrogat für den Endpunkt Gesamtüberleben darstellt. Aus diesem Grund wird abweichend vom Vorgehen des pU der Endpunkt rPFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben zur vorliegenden Nutzenbewertung herangezogen. Die Surrogatvalidierung des pU wird daher nicht weiter kommentiert.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte					
		Gesamtüberleben	skelettbezogene Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
Studie mit der Intervention							
TITAN	N	N	N	– ^a	H ^b	N	H ^b
Studie mit der Vergleichstherapie							
STAMPEDE	N	N	N	– ^a	N ^c	– ^d	N ^c
a. In den Studien wurden unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, daher ist kein indirekter Vergleich möglich. b. möglicherweise hohe und zwischen den Therapiearmen differenzielle Anteile an unvollständig beobachteten Patienten aufgrund von Therapieabbruch (Apalutamid + ADT: 34 %, Placebo + ADT: 54 %) c. Potenziell niedrig verzerrte Effektschätzungen für den Zeitraum, in dem Patienten im Interventionsarm (Docetaxel + Prednisolon + ADT) für den Endpunkt beobachtet wurden (ca. 6–7 Monate) d. keine Angaben zum Endpunkt vorhanden ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis							

Studie TITAN

Für die Studie TITAN ergibt sich für die Ergebnisse zu Gesamtüberleben, skelettbezogene Ereignisse sowie Abbruch wegen UEs ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs und schwere UEs (CTCA-Grad ≥ 3), die jeweils bis zu 30 Tage nach Therapieabbruch beobachtet wurden, ergibt sich aufgrund möglicherweise hoher und zwischen den Therapiearmen differenzieller Anteile an Patienten mit unvollständiger Beobachtung ein hohes Verzerrungspotenzial (Patienten mit Therapieabbruch im Studienverlauf: Apalutamid + ADT: 34 %, Placebo + ADT: 54 %). Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu SUEs und die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zwar auch als hoch, begründet dies aber mit potenzieller informativer Verzerrung durch unterschiedliche Beobachtungszeiten.

Studie STAMPEDE

In der Studie STAMPEDE ergibt sich für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, skelettbezogene Ereignisse, SUE und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen

deutlich unterschiedliche Beobachtungsdauern zwischen den Therapiearmen vor. Diese ergeben sich aus folgenden Gründen. Die Patienten im ADT-Arm wurden bis zu 30 Tage nach Therapieende von ADT nachbeobachtet, welche für mindestens 2 Jahre bzw. bis Progression oder Therapieabbruch aus anderen Gründen erfolgte. Die Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm wurden gemäß Studienplanung bis zu 30 Tage nach Therapieende von Docetaxel nachbeobachtet. Die Therapie mit Docetaxel war jedoch gemäß Zulassung auf maximal 6 Zyklen beschränkt, ADT wurde darüber hinausgehend fortgeführt. Die Nachbeobachtung der Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm richtete sich nach der Dauer der Docetaxel-Behandlung, sodass die Patienten im Docetaxel + Prednisolon + ADT-Arm insgesamt wesentlich kürzer, maximal 6 bis 7 Monate ab Randomisierung für UEs beobachtet wurden (siehe Anhang A). Die vom pU vorgelegte Effektschätzung, das Hazard Ratio aus einem Cox-Proportional Hazards – Modell, ist in der vorliegenden Datenkonstellation sachgerecht und wird herangezogen. Die Effektschätzung ist jedoch nur für diesen Zeitraum von etwa 6 bis 7 Monaten interpretierbar und potenziell niedrig verzerrt.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Apalutamid + ADT mit Docetaxel + Prednisolon + ADT bei Patienten mit mHSPC und einem gutem Allgemeinzustand zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon + ADT		(Placebo) + ADT		Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
Studie mit Apalutamid + ADT					
TITAN	525	n. e. 83 (15,8)	527	n. e. 117 (22,2)	0,67 [0,51; 0,89]; 0,005 ^a
Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT					
STAMPEDE	362	59,1 [k. A.] 225 (62,2)	724	43,1 [k. A.] 494 (68,2)	0,81 [0,69; 0,95]; 0,003 ^b
Indirekter Vergleich:					
Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT^c					
					0,83 [0,60; 1,14]; 0,247
Morbidität					
Zeit bis zum 1. skelettbezogenen Ereignis					
Studie mit Apalutamid + ADT					
TITAN ^d	525	n. e. 53 (10,1)	527	n. e. 64 (12,1)	0,80 [0,56; 1,15]; 0,225 ^a
Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT					
STAMPEDE ^e	362	95,80 [k. A.] 132 (36,5)	724	49,68 [k. A.] 357 (49,3)	0,63 [0,51; 0,76]; k. A.
Indirekter Vergleich:					
Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					
					– ^f
Nebenwirkungen^g					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Studie mit Apalutamid + ADT					
TITAN	524	0,95 [0,95; 1,25] 507 (96,8)	527	1,71 [1,38; 1,87] 509 (96,6)	–
Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT					
STAMPEDE	335	0,82 [k. A.] 327 (97,6)	724	1,48 [k. A.] 693 (95,7)	–

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon + ADT		(Placebo) + ADT		Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
SUEs					
Studie mit Apalutamid + ADT					
TITAN	524	n. e. 104 (19,8)	527	n. e. 107 (20,3)	0,91 [0,70; 1,20]; 0,516 ^a
Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT					
STAMPEDE	335	n. e. 96 (28,7)	724	n. e. 80 (11,0)	9,04 [5,92; 13,79]; k. A.
Indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT^c					0,10 [0,06; 0,17]; < 0,001
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Studie mit Apalutamid + ADT					
TITAN	524	n. e. [23,5; n. e.] 223 (42,6)	527	n. e. [20,3; n. e.] 222 (42,1)	0,99 [0,83; 1,20]; 0,961 ^a
Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT					
STAMPEDE	335	n. e. 108 (32,2)	724	n. e. 219 (30,2)	2,39 [1,84; 3,11]; k. A.
Indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					– ^h
Abbruch wegen UEs					
Studie mit Apalutamid + ADT					
TITAN	524	n. e. 42 (8,0)	527	n. e. 28 (5,3)	1,41 [0,87; 2,27]; 0,162
Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT					
STAMPEDE				k. A.	
Indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT					– ⁱ

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon + ADT		(Placebo) + ADT		Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
a. Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell, p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Test; Stratifizierungsvariablen: Gleason Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geografische Region (Nord-Amerika / EU vs. andere Länder) sowie Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)					
b. Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels adjustiertem und stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell, p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Test; Adjustierungsvariablen: Lymphknotenstatus (N0 vs. N+ vs. Nx), Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre), ECOG Performance Score (0 vs. 1), Anwendung von Aspirin / NSAIDs, geplante Anwendung von Strahlentherapie; Stratifizierungsvariablen: Zeitperiode bez. der Veränderung des Multiarmdesigns sowie Änderung der Standardbehandlung (ADT).					
c. adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [41])					
d. Definiert als Auftreten einer symptomatischen pathologischen Fraktur, einer Rückenmarkskompression, einer Knochenbestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen					
e. Definiert als Auftreten von pathologischen Frakturen, Rückenmarkskompressionen oder der Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung am Knochen (für Schmerzen oder Frakturprävention), oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen (präventiv oder zur Behandlung einer Fraktur).					
f. Für den Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.3).					
g. Für beide Studien beinhalten die Angaben zu UEs Ereignisse, die auch der Symptomatik zugeordnet werden können. Dies sind beispielsweise Rückenmarkskompression oder Harnretention. Diese treten jedoch bei nur wenigen Patienten auf und haben somit keine relevante Auswirkung auf die Gesamtraten der Endpunkte zu Nebenwirkungen (siehe Anhang B).					
h. Da die Anforderung an die Ergebnissicherheit zur Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht erfüllt ist, wird kein indirekter Vergleich berechnet (siehe Abschnitt 2.4.3)					
i. keine Angaben zum Endpunkt in der Studie STAMPEDE vorhanden					
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Endpunkt- kategorie Endpunkt Vergleich Studie	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel + Prednisolon + ADT			(Placebo) + ADT			Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 Monaten MW (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung nach 12 Monaten MW (SE)	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-P (Gesamtscore) ^b							
Studie mit Apalutamid + ADT							
TITAN	k. A.	112,8 (20,2)	k. A.	k. A.	111,5 (19,4)	k. A.	0,90 [-1,43; 3,23]; 0,449 ^c -0,05 [-0,21; 0,12]
Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT							
STAMPEDE	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^d						
Indirekter Vergleich:							
Apalutamid + ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT							— ^d
a. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Apalutamid + ADT. c. 95 %-KI und p-Wert: eigene Berechnung unter Annahme asymptotischer Normalverteilung d. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie STAMPEDE mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs ist daher nicht möglich. ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler							

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

Diese Einschätzung stimmt insofern mit der des pU überein, als dass er für alle eingeschlossenen Endpunkte jeweils maximal einen Anhaltspunkt ableitet. Abweichend vom

Vorgehen des pU wird in der vorliegenden Bewertung auf der Vergleichsseite des adjustierten indirekten Vergleichs ausschließlich die Studie STAMPEDE eingeschlossen wird. Der pU legt sowohl einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen den Studien TITAN und STAMPEDE als auch zwischen TITAN und STAMPEDE, CHAARTED und GETUG (siehe Abschnitt 2.3). Zur Ableitung des Zusatznutzens zieht der pU, sofern möglich, die Ergebnisse des adjustierten Vergleichs zwischen TITAN und den 3 genannten Studien auf der Vergleichsseite heran.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid + ADT und Docetaxel + Prednisolon + ADT. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die zur Ähnlichkeitsprüfung beschriebenen Aspekte (Abschnitt 2.3.3) einen relevanten Einfluss auf dieses Ergebnis haben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusätzlich zu den Ergebnissen für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU im Dossier Daten zur Validierung des rPFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Aus der gemeinsamen Betrachtung der Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS leitet der pU einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Endpunktkategorie Mortalität ab. Die Daten zur Validierung sind jedoch nicht geeignet, die Validität von rPFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung rPFS nicht als valides Surrogat für Gesamtüberleben betrachtet (siehe Abschnitt 2.4.1).

Morbidität

Skelettbezogene Ereignisse

In den Studien TITAN und STAMPEDE zeigen sich im jeweiligen Brückenkomparatorarm zu allen Zeitpunkten deutlich unterschiedliche Raten an Patienten mit Ereignis, die die endpunktbezogene Ähnlichkeit beider Studien infrage stellen. Beispielsweise bei Betrachtung des Zeitpunkts 24 Monate zeigt sich für den im Brückenkomparatorarm der Studie TITAN bei ca. 15 % und der Studie STAMPEDE bei ca. 38 % der Patienten ein skelettbezogenes Ereignis (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5, Anhang A; Raten jeweils abgeschätzt auf Basis der vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven). In beiden Studien war zwar eine medikamentöse Prophylaxe der skelettbezogenen Ereignisse grundsätzlich erlaubt, jedoch liegen keine Angaben dazu vor bei wie vielen Patienten und mit welchen Wirkstoffen eine Begleitbehandlung für skelettbezogene Ereignisse tatsächlich eingesetzt wurde (siehe dazu auch Abschnitt 2.3.3).

Somit liegen für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse einen adjustierten indirekten Vergleich durchführt daraus jedoch keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien TITAN und STAMPEDE unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, damit liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs liegt auf der Seite von Apalutamid + ADT des adjustierten indirekten Vergleichs das Ergebnis aus nur einer Studie (TITAN) mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst nicht erfüllt. Für diesen Endpunkt zeigt sich aber sowohl in der Studie STAMPEDE als auch im adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT jeweils eine große Effektschätzung. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der Vorteil im adjustierten indirekten Vergleich durch potenzielle Verzerrungen (Abschnitt 2.4.2) vollständig infrage gestellt wird. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in der Studie TITAN eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können. Darüber hinaus stellen auch die oben beschriebenen Aspekte der Ähnlichkeit der Studien (Abschnitt 2.3.3) die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nicht infrage. Daher ist in der vorliegenden Situation die Ableitung von einem Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT möglich.

Der adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt SUE zeigt einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednison + ADT. Aufgrund der Datenlage in der Studie STAMPEDE, bezieht sich diese Aussage auf den Zeitraum 6 bis 7 Monate (siehe Abschnitt 2.4.2). Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Apalutamid + ATD. Die Größe des Effekts lässt sich aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation allerdings nicht quantifizieren. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Endpunkte SUEs und schwere UEs einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen ausschließlich für die Interventionsseite des indirekten Vergleichs vor (siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung wird folgender potenzieller Effektmodifikator betrachtet:

- Alter (< 65 / ≥ 65 bis 74 / ≥ 75)

In den Studien TITAN und STAMPEDE war das oben genannte Merkmal a priori als potenzieller Effektmodifikator festgelegt.

Das Merkmal Geschlecht wird in der vorliegenden Bewertung nicht betrachtet, da von der Erkrankung mHSPC ausschließlich Männer betroffen sind.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

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 einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt gemäß der oben beschriebenen Methodik für die eingeschlossenen Endpunkte und Operationalisierungen keine relevante Effektmodifikation vor.

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 [42].

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).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid +ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT

Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid +ADT vs. Docetaxel + Prednisolon + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	mediane Zeit bis zum Ereignis: n. e. vs. 59,1 HR: 0,83 [0,60; 1,14] p = 0,247	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Skelettbezogene Ereignisse	indirekter Vergleich nicht durchgeführt ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P	keine für den indirekten Vergleich geeigneten Daten vorhanden ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,10 [0,06; 0,17] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	keine verwertbaren Daten ^e	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine ausreichenden Daten vorhanden ^f	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI ₀) c. kein indirekter Vergleich wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.1) d. In den Studien wurden unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (in der Studie TITAN wurde FACT-P, in der Studie STAMPEDE wurde EORTC QLQ-C30 eingesetzt). Daher ist kein indirekter Vergleich möglich. e. Aufgrund einer nicht ausreichenden Ergebnissicherheit in der Studie TITAN wird kein indirekter Vergleich berechnet (siehe Abschnitt 2.4.1) f. keine Angaben zu diesem Endpunkt in der Studie STAMPEDE CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI ₀ : obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

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 Docetaxel + Prednisolon + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ausschließlich ein positiver Effekt für Apalutamid + ADT in der Kategorie Nebenwirkungen. Der deutliche Effekt für den Endpunkt SUE wird durch keinen Nachteil infrage gestellt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mHSPC und einem guten Allgemeinzustand einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Apalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für den gesamten Anwendungsgebiet mHSPC einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgen-deprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %): konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon <p>oder^d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studien TITAN wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. In der Studie STAMPEDE war der Einschluss von Patienten mit WHO-PS 2 erlaubt. Überwiegend wiesen jedoch Patienten mit einem WHO-PS von 0 auf. Genauere Angaben zur Anzahl der Patienten mit WHO-PS 2 liegen nicht vor (siehe Tabelle 9). Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich daher auf Patienten in einem guten Allgemeinzustand (nach ECOG / WHO 0-1).</p> <p>c. Patienten mit Hirnmetastasen waren in den Studien TITAN und STAMPEDE ausgeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patienten mit Hirnmetastasen übertragen werden können.</p> <p>d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednisolon oder Prednison + ADT sowie Abirateronacetat + Prednisolon oder Prednison + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Prostatakarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Laut Fachinformation ist Apalutamid gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) indiziert [22].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU berichtet von einer Behandlungslücke für Patienten mit mHSPC. Laut pU besteht der therapeutische Bedarf an weiteren Therapien mit breiter Zulassung und gutem Nebenwirkungsprofil.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Zunächst schätzt der pU die Inzidenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) für das Jahr 2020. Dafür entnimmt er die Fallzahlen der neu erkrankten Patienten der Jahre 2011 bis 2016 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [43] und berechnet für diesen Zeitraum einen Mittelwert von 61 139 Patienten mit Prostatakarzinom. Dieser Mittelwert stellt laut pU die geschätzte Inzidenz für das Jahr 2020 und die Grundlage für seine weiteren Berechnungen dar.

Der pU leitet die Zielpopulation anhand von 2 Patientengruppen her. Dabei geht er davon aus, dass Patienten, die bislang keine ADT erhalten haben oder bei einer bestehenden ADT bislang keine Resistenz dagegen ausgebildet haben, als hormonsensitiv gelten. Demnach fallen in die Zielpopulation für den pU zum einen alle neu diagnostizierte Patienten mit Fernmetastasen (Schritt 1) und alle Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in das mHSPC fortschreiten, indem sie Fernmetastasen entwickelten ohne dabei kastrationsresistent zu sein (Schritt 2).

1) Patienten mit mHSPC bei Erstdiagnose

Der pU zieht 2 Quellen heran, um den Anteil der Patienten mit Fernmetastasen bei Erstdiagnose zu schätzen:

Die Deutsche Krebsgesellschaft legt im letzten Jahresbericht Kennzahlen landesweiter zertifizierter Prostatakrebszentren aus dem Jahr 2017 offen [44]. Auf Grundlage dieser Daten weisen von 27 160 Primärfällen 5,61 % eine Fernmetastasierung auf. Der pU überträgt diesen Anteil auf Patienten mit Prostatakarzinom und berechnet somit 3430 Patienten als Obergrenze.

Zudem zieht der pU eine Datenbankabfrage des Registers UroCloud heran [45]. 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 laut pU das Register rund 17 612 dokumentierte Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom.

Der pU diskutiert die Repräsentativität des Registers im Abgleich mit Angaben des ZfKD. Er gibt u. a. an, dass im UroCloud-Register jüngere Patienten eher überrepräsentiert enthalten sind. Zusammenfassend geht er jedoch davon aus, dass die Patientencharakteristika des UroCloud-Registers in guter Übereinstimmung mit denen des ZfKD stehen. Bei der Auswertung wird das Patientenkollektiv der UroCloud dahin gehend eingeschränkt, dass eine ADT vorausgesetzt wird, da der Start einer ADT bei mHSPC Diagnose indiziert ist. Der pU weist zudem darauf hin, dass eine neoadjuvante oder zu einer lokalen Therapie begleitende ADT, die bis zu einem Jahr andauert, nicht für die Erfassung von mHSPC-Patienten berücksichtigt wird.

Der pU bildet einen über die Jahre 2015 bis 2017 gewichteten Mittelwert von 4,13 % der Patienten, die bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufweisen und eine ADT erhalten und berechnet somit 2525 Patienten als Untergrenze.

Somit berechnet der pU für Schritt 1 2525 bis 3430 Patienten mit mHSPC bei Erstdiagnose.

2) Patienten, die bei Erstdiagnose ohne mHSPC waren und erst im Betrachtungsjahr ein mHSPC entwickeln

Für die Bestimmung dieses Anteils zieht der pU wiederum eine Datenbankabfrage des UroCloud-Registers heran [45]. Laut pU wurden Patienten mit Entwicklung eines mHSPC im Zeitverlauf ausschließlich dann gezählt, wenn die Metastasierung bis zu 6 Wochen nach Beginn einer ADT auftrat, im Kontrollbogen keine Kastrationsrefraktärität angegeben war und unter ADT ein definierter PSA-Anstieg nicht vorlag. Daraus ergibt sich ein Anteil von 1,18 % der Patienten, die bei Erstdiagnose ohne mHSPC waren, eine ADT erhalten und erst im Zeitverlauf ein mHSPC entwickelten. Auf Basis von 61 139 inzidenten Patienten mit Prostatakarzinom berechnet der pU 721 Patienten als Obergrenze, die im Zeitverlauf ein mHSPC entwickeln.

Zusätzlich zieht der pU die TITAN-Studie heran, in der von 996 mHSPC-Patienten (entspricht sowohl Patienten aus Schritt 1 als auch Patienten aus Schritt 2) mit verfügbaren Daten 144 Patienten im Zeitverlauf ein mHSPC entwickelten. Er überträgt diese Verteilung auf zuvor berechnete 2525 Patienten und ermittelt 427 Patienten als Untergrenze, die im Betrachtungsjahr ein mHSPC entwickeln.

Für Schritt 2 berechnet der pU 427 bis 721 Patienten, die im Betrachtungsjahr ein mHSPC entwickeln.

Aus der Summierung der unteren bzw. oberen Grenzen der vorigen Schritte ergeben sich 2952 bis 4151 Patienten in der Zielpopulation.

3) Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,6 % [46,47] ermittelt der pU eine Anzahl von 2586 bis 3637 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die vom pU angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Nachfolgend wird auf die Unterschätzung und Unsicherheiten der Herleitung hingewiesen.

Zur Ausgangsbasis:

Der pU zieht in seiner Herleitung zu den neu diagnostizierten Patienten mit Fernmetastasen (Schritt 1) zusätzlich Patienten hinzu, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden sowie Fernmetastasen im Betrachtungsjahr neu entwickeln und gleichzeitig nicht kastrationsresistent sind (Schritt 2). Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht ausschließlich um eine Erstlinientherapie handelt, vernachlässigt er Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC, die keine Resistenz gegen ADT entwickelt haben und somit im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Apalutamid infrage kommen.

Zu Schritt 1 und 2 (UroCloud-Register):

Es bleibt offen, ob in den spezialisierten Zentren [48] eingeschlossene Patienten ausreichend repräsentativ für alle Patienten mit Prostatakarzinom sind. Die aus den Zentren gewonnenen Anteile sind daher mit Unsicherheit verbunden.

Die Angaben zur Abfrage beim UroCloud-Register im Modul 3 sind nicht ausreichend detailliert. Die Bestimmung der Anteile lässt sich deshalb nicht bis ins Detail nachvollziehen. Es fehlen z. B. detaillierte Angaben dazu, wie eine neoadjuvante zu einer lokalen Therapie begleitende ADT abgegrenzt wird.

Zu Schritt 1 (Patienten mit mHSPC bei Erstdiagnose):

Es ist nicht abschließend geklärt, ob die sogenannten Primärfälle im Jahresbericht der Deutschen Krebsgesellschaft dieselben Eigenschaften zur Metastasierung aufweisen wie zum Zeitpunkt der Diagnose. Daher ist dieser Anteil mit Unsicherheit behaftet.

Zu Schritt 2 (Patienten mit mHSPC im Verlauf):

In der UroCloud-Abfrage werden ausschließlich Patienten mit einer ADT betrachtet, Patienten ohne eine ADT werden nicht berücksichtigt. Die Übertragung eines Anteils auf Basis von Patienten, die eine ADT erhalten haben, auf alle Patienten mit Prostatakarzinom führt daher zu Unsicherheit. Zudem ist anzumerken, dass zur Beurteilung der Metastasierung nur 6 Wochen nach Beginn der ADT herangezogen wurden. Dadurch werden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.

Der pU verwendet für die Verteilung der beiden Patientengruppen Angaben aus der TITAN-Studie. Aufgrund ihrer spezifischen Ein- und Ausschlusskriterien eignen sich klinische Studien jedoch nur bedingt für die Ableitung epidemiologischer Kennzahlen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU verweist auf die Unsicherheit zur zukünftigen Inzidenz und Prävalenz des Prostatakarzinoms. Er nimmt weiterhin die errechneten Mittelwerte der Jahre 2011 bis 2016 für die Inzidenz und Prävalenz für die nächsten 5 Jahre an.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 20.

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.

Da die Behandlung mit Apalutamid in Kombination mit einer ADT erfolgt [22], erfolgt die Bewertung der Kosten für diese Kombination.

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

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

oder

- die konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom).

Der pU weist die Kosten für Goserelin, Buserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix sowie die Kosten einer chirurgischen subkapsulären Orchiektomie aus.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [5,22,49-56]. Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel [5,22,49-56].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels einschließlich der Kombinationsarzneimittel und der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben überwiegend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2020 wieder. Die Ausnahmen bilden Docetaxel, da es ein wirtschaftlicheres Präparat in der gleichen Dosierung (160 mg) gibt, sowie Prednison und Prednisolon, da der Herstellerrabatt nicht berücksichtigt wird.

Für die operative Kastration (Orchiektomie) setzt der pU den Operationen- und Prozedurenschlüssel 5-622.x und die Fallpauschale M04B an. Mit dem Bundesbasisfallwert von 2020 berechnet er somit einmalig anfallende Kosten in Höhe von 3285,71 €. Der pU diskutiert keine anderen Fallpauschalen, die zur Kostenberechnung der Orchiektomie herangezogen werden können.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Docetaxel setzt der pU Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen nach Hilfstaxe korrekt an. Er führt keine weiteren Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf. Geringe Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen zum Beispiel unter der Therapie von Abirateronacetat durch notwendige Kontrollen der Transaminasen an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 52 236,58 € bis 54 238,67 € für das zu bewertende Arzneimittel Apalutamid in Kombination mit einer ADT.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 10 691,83 € bis 12 697,85 € an.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 47 179,88 € bis 49 187,21 € an.

Alle Angaben zu den Jahrestherapiekosten – mit Ausnahme von Docetaxel – liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Jahrestherapiekosten von Docetaxel sind überschätzt, da ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar ist.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert u. a. Aspekte der Kontraindikationen, Therapieabbrüche im Rahmen der Zulassungsstudie TITAN sowie Patientenpräferenzen. Insgesamt geht er von einer geringen Relevanz der limitierenden Einflussfaktoren aus; eine belastbare Quantifizierung der Patientenanteile in der Versorgungsrealität sei jedoch nicht möglich.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation sind unterschätzt, da der pU zum einen Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Apalutamid infrage kommen. Zum anderen werden aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums Patienten vernachlässigt, die erst später im Verlauf ein mHSPC entwickeln.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien – mit Ausnahme von Docetaxel – liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Jahrestherapiekosten von Docetaxel sind überschätzt, da ein wirtschaftlicheres Präparat verfügbar ist.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

- Apalutamid ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).

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
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %): konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon <p>oder^d</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon 	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studien TITAN wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. In der Studie STAMPEDE war der Einschluss von Patienten mit WHO-PS 2 erlaubt. Überwiegend wiesen jedoch Patienten mit einem WHO-PS von 0 auf. Genaue Angaben zur Anzahl der Patienten mit WHO-PS 2 liegen nicht vor (siehe Tabelle 9). Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich daher auf Patienten in einem guten Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0–1).</p> <p>c. Patienten mit Hirnmetastasen waren in den Studien TITAN und STAMPEDE ausgeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patienten mit Hirnmetastasen übertragen werden können.</p> <p>d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednisolon oder Prednison + ADT sowie Abirateronacetat + Prednisolon oder Prednison + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>		

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

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

Tabelle 20: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Apalutamid + ADT	erwachsene Männer mit mHSPC	2586 bis 3637	Die Angaben des pU sind unterschätzt, da der pU zum einen Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr für eine Therapie mit Apalutamid infrage kommen. Zum anderen werden aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums Patienten vernachlässigt, die erst später im Verlauf ein mHSPC entwickeln.

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives 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 in Kombination mit einer ADT ^b	erwachsene Männer mit mHSPC	52 236,58 bis 54 238,67	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten – mit Ausnahme von Docetaxel – liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Jahrestherapiekosten für konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon sind überschätzt, da es für Docetaxel eine wirtschaftlicheres Präparat gibt.
konventionelle ADT ^b in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon	Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky-Index \geq 70 %)	10 691,83 bis 12 697,85	
konventionelle ADT ^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon	Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom	47 179,88 bis 49 187,21	
a. Angaben des pU b. operative Kastration oder medikamentöse Kastration durch Therapie mit LHRH-Analoga oder GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„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 unzerteilt geschluckt) oral als tägliche Einmalgabe und kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn eine Toxizität \geq Grad 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung bei einem Patienten auftritt, sollte die Einnahme besser unterbrochen als dauerhaft beendet werden. Sind die Symptome auf \leq Grad 1 oder den ursprünglichen Schweregrad abgeklungen, sollte der Patient wieder zu seinem üblichen Einnahmeplan oder, wenn erforderlich, zu einer verringerten Dosierung (180 mg oder 120 mg) zurückkehren.

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. Deshalb sollte zu Beginn der Behandlung mit Apalutamid eine Überprüfung der bestehenden Begleitmedikation erfolgen. Die gleichzeitige Anwendung mit Warfarin und Cumarin-ähnlichen Antikoagulanzen 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. Die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes oder Dyslipidämie soll gemäß dem Versorgungsstandard optimiert werden.

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten, unter anderem schwere/instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse, sowie mit klinisch relevanten ventrikulären Arrhythmien waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Apalutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen.

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

Die nachfolgenden Angaben stammen aus dem Risk-Management-Plan und beziehen sich auf die Zusammenfassung der in Teil III („Pharmacovigilance Plan including Post-Authorisation Safety Studies“) enthaltenen Informationen sowie der in Teil V.3 angegebenen Zusammenfassung für risikominimierende Aktivitäten („Summary of Risk Minimization Measures and Pharmacovigilance Activities“).

Es erfolgt in Tabelle 1-20 eine Auflistung wichtiger identifizierter und fehlender Risiken.

Tabelle 1-20: Risikominimierende Maßnahmen/ Zusammenfassung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Krampfanfälle	Routine risikominimierende Maßnahmen: - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4, 4.7 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation - Verschreibungsstatus Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben: - Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - keine

Sturz	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation - Verschreibungsstatus <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine
Nicht pathologische Frakturen	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation - Verschreibungsstatus <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine
Ischämische Herzerkrankung	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation - Verschreibungsstatus <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten</p>

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Bedeutende fehlende Informationen		
Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.2 und 5.2 der Fachinformation - Verschreibungsstatus <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phase 1 PK Studie 56021927PCR1026

Behandlung von Patienten mit klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Routine risikominimierende Maßnahmen: - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Verschreibungsstatus Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Machbarkeitsbeurteilung für eine prospektive Beobachtungssicherheitsstudie
Karzinogenes Potential	Routine risikominimierende Maßnahmen: - Verschreibungsstatus Weitere risikominimierende Maßnahmen: - Keine	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: - Präklinische Studie: TOX11338 - Präklinische Studie: TOX13540

Die oben genannten Risiken werden Gegenstand der Veröffentlichung im EPAR“

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]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018; 73(6): 847-855.
3. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016; 70(2): 256-262.
4. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 149-158.
5. Aventis Pharma. TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml: Fachinformation [online]. 11.2019 [Zugriff: 13.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Abdel-Rahman O, Cheung WY. Impact of prior local treatment on the outcomes of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16(6): 466-472.
7. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Androgen ablation therapy with or without chemotherapy in treating patients with metastatic prostate cancer (CHAARTED): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 24.09.2019 [Zugriff: 11.05.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309985>.
8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(11): 1080-1087.
9. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA et al. Quality of Life during treatment with chemohormonal therapy: analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(11): 1088-1095.

10. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 737-746.
11. Aragon Pharmaceuticals. A study of apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT in participants with mHSPC (TITAN): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.03.2020 [Zugriff: 18.03.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318>.
12. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(1): 13-24.
13. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20(11): 1518-1530.
14. Medical Research Council. Systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy (STAMPEDE): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 21.02.2020 [Zugriff: 11.05.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268476>.
15. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1992-2003.
16. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024): 1163-1177.
17. MRC Clinical Trials Unit at UCL. STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy; a multi-arm multi-stage randomised controlled trial; statistical analysis plan; version 1.00. 2015.
18. James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 338-351.
19. 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.
20. MRC Clinical Trials Unit at UCL. STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy; a multi-arm multi-stage randomised controlled trial; protocol; version 8.0 [online]. 02.09.2011 [Zugriff: 12.05.2020]. URL: http://www.stampedetrial.org/media/1079/mrcctu-stampede-protocol-v80_superseded.pdf.

21. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 5.1; AWMF-Registernummer: 043/022OL [online]. 2019 [Zugriff: 06.09.2019]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom>.
22. Janssen-Cilag International. Erleada 60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Shah-Manek B, Galanto JS, Nguyen H, Ignoffo R. Value frameworks for the patient-provider interaction: a comparison of the ASCO Value Framework versus NCCN Evidence Blocks in determining value in oncology. *J Manag Care Spec Pharm* 2017; 23(6a Suppl): S13-S20.
24. 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.
25. Schürmann C, Sieben W. Differences in surrogate threshold effect estimates between original and simplified correlation-based validation approaches. *Stat Med* 2016; 35(7): 1049-1062.
26. Sternberg C, Armstrong A, Pili R, Ng S, Huddart R, Agarwal N et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of tasquinimod in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(22): 2636-2643.
27. Sternberg CN, Saad F, Graff JN, Peer A, Vaishampayan UN, Leung E et al. A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2020; 31(2): 257-265.
28. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(3): 408-419.
29. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1187-1197.
30. Saad F, De Bono J, Shore N, Fizazi K, Lortol Y, Hirmand M et al. Efficacy outcomes by baseline prostate-specific antigen quartile in the AFFIRM trial. *Eur Urol* 2015; 67(2): 223-230.
31. Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, De Souza P et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014; 66(5): 815-825.

32. Michaelson MD, Oudard S, Ou YC, Sengelov L, Saad F, Houede N et al. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of sunitinib plus prednisone versus prednisone alone in progressive, metastatic, castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(2): 76-82.
33. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Latorzeff I et al. Identification of prognostic groups in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer at the present time: an analysis of the GETUG 15 phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(6 Suppl 1).
34. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 352-360.
35. Fizazi K, Jones R, Oudard S, Efstathiou E, Saad F, De Wit R et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 723-731.
36. Fizazi K, De Bono JS, Flechon A, Heidenreich A, Voog E, Davis NB et al. Randomised phase II study of siltuximab (CNTO 328), an anti-IL-6 monoclonal antibody, in combination with mitoxantrone/prednisone versus mitoxantrone/prednisone alone in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48(1): 85-93.
37. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10): 983-992.
38. De Wit R, De Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wulfing C et al. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2506-2518.
39. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(7): 975-986.
40. Basch EM, Scholz M, De Bono JS, Vogelzang N, De Souza P, Marx G et al. Cabozantinib versus mitoxantrone-prednisone in symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase 3 trial with a primary pain endpoint. *Eur Urol* 2019; 75(6): 929-937.
41. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
42. 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>.

43. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage vom 14.02.2020, Datenstand: 31.07.2019 [online]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
44. Deutsche Krebsgesellschaft. Kennzahlenauswertung 2019: Jahresbericht der zertifizierten Prostatakrebszentren; Auditjahr 2018 / Kennzahlenjahr 2017. Berlin: DKG; 2019. URL: https://www.krebsgesellschaft.de/jahresberichte.html?file=files/dkg/deutsche-krebsgesellschaft/content/pdf/Zertifizierung/Jahresberichte%20mit%20DOI%20und%20ISBN/pz_jahresbericht-2019-A1_190620.pdf&cid=76459.
45. Docxcellence. Anfrage Registerdaten UroCloud; A115-202001: mHSPC – Finale Version vom 11.2.2020; Datenbestand: 30.06.2018. 2020.
46. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 07.2019. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
47. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf [online]. [Zugriff: 13.09.2019]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
48. Docxcellence. UroCloud Informationen [online]. [Zugriff: 10.02.2020]. URL: <https://www.urocloud.de>.
49. AstraZeneca. Zoladex 10,8 mg: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 13.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
50. Stadapharm. Prednisolon STADA: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 13.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
51. Ferring Arzneimittel. FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 10.2014 [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
52. Hexal. Fachinformation Prednison HEXAL [online]. 08.2017 [Zugriff: 13.01.2020]. URL: https://www.gelbe-liste.de/produkte/Prednison-HEXAL-5-mg-Tbl_359511/fachinformation.
53. Janssen-Cilag International. ZYTIGA 500 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 13.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
54. Medipha Santé. Pamorelin LA 22,5 mg: Fachinformation [online]. 07.2019 [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
55. Ratiopharm. Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

56. Sanofi Aventis Deutschland. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

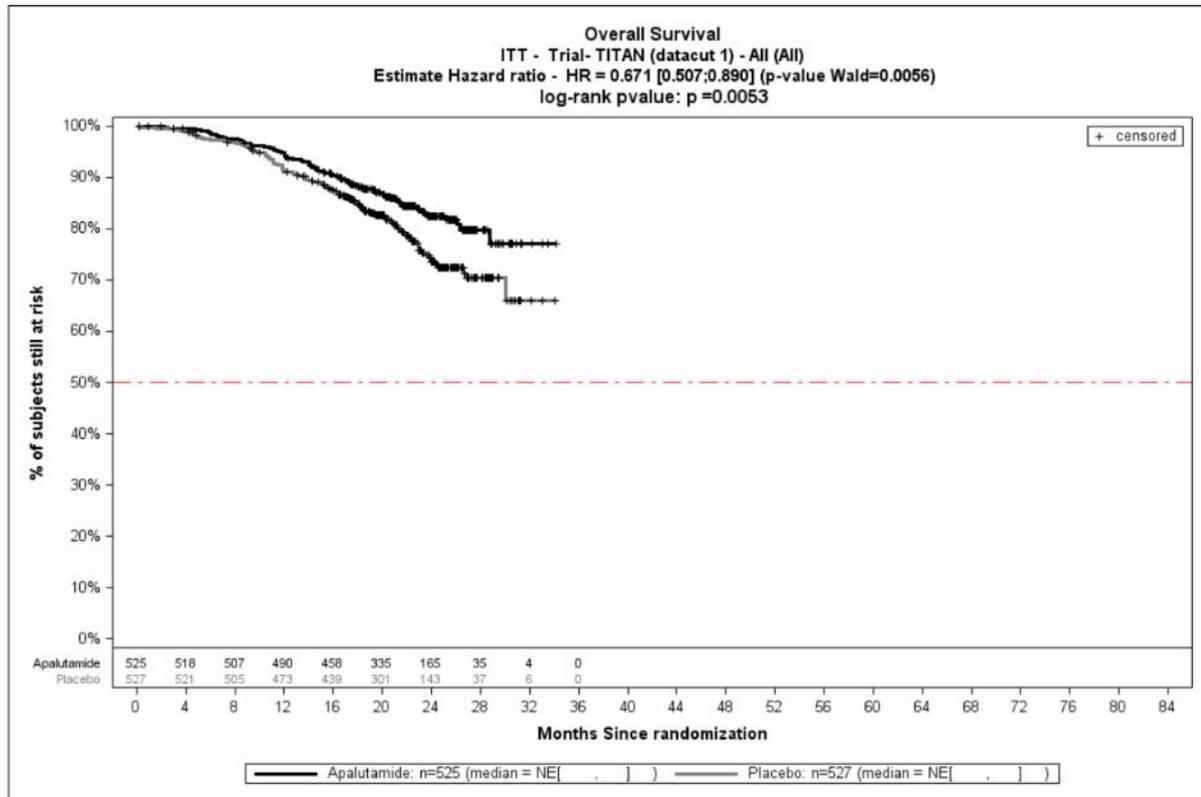


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie TITAN

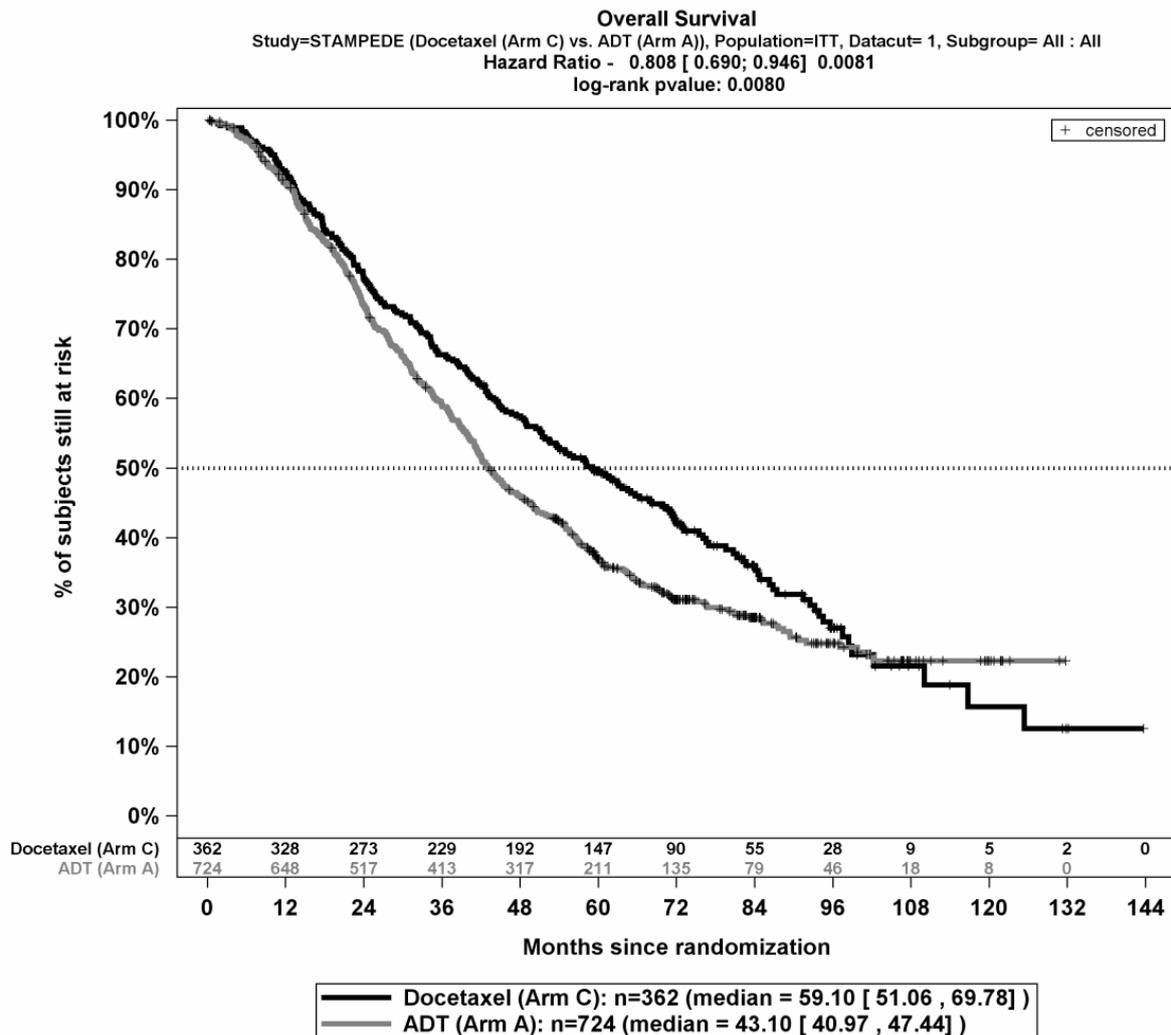


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE

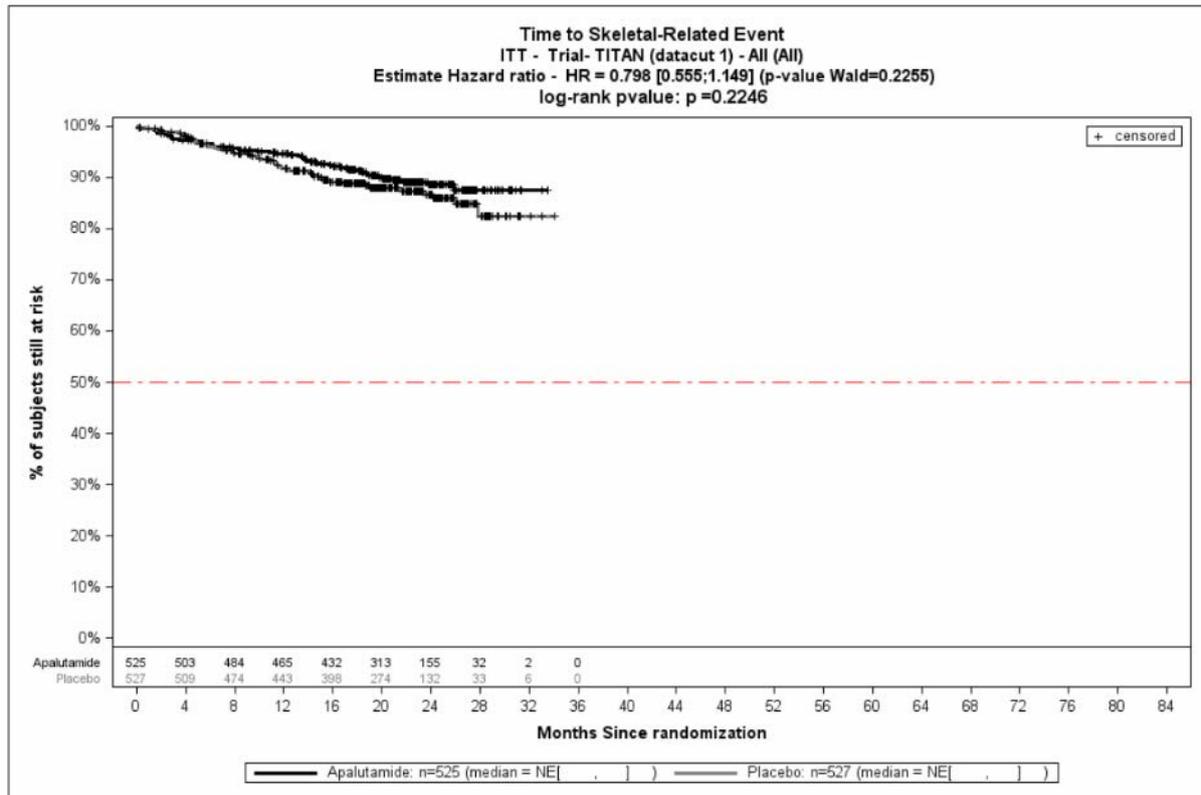


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie TITAN

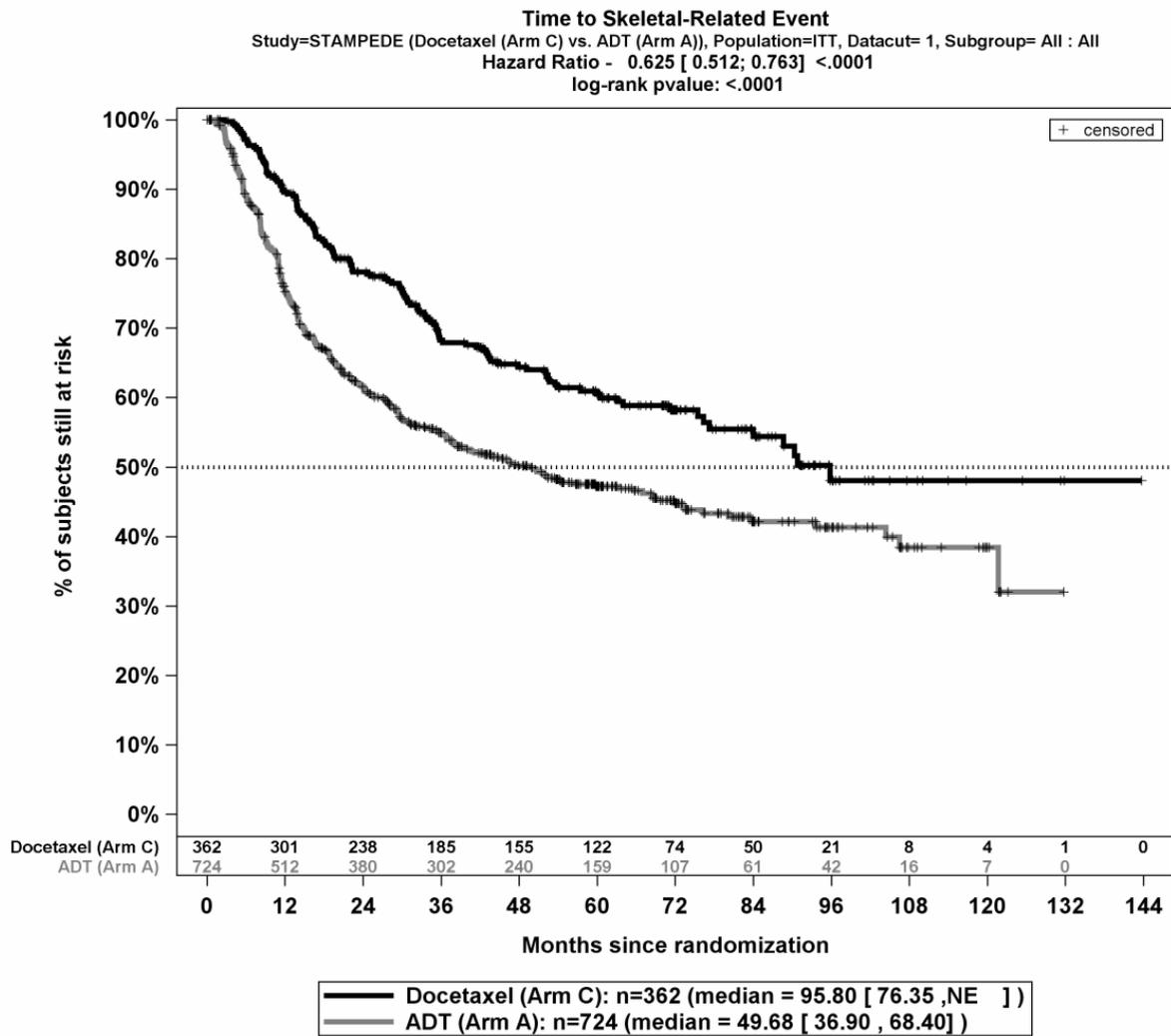


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE

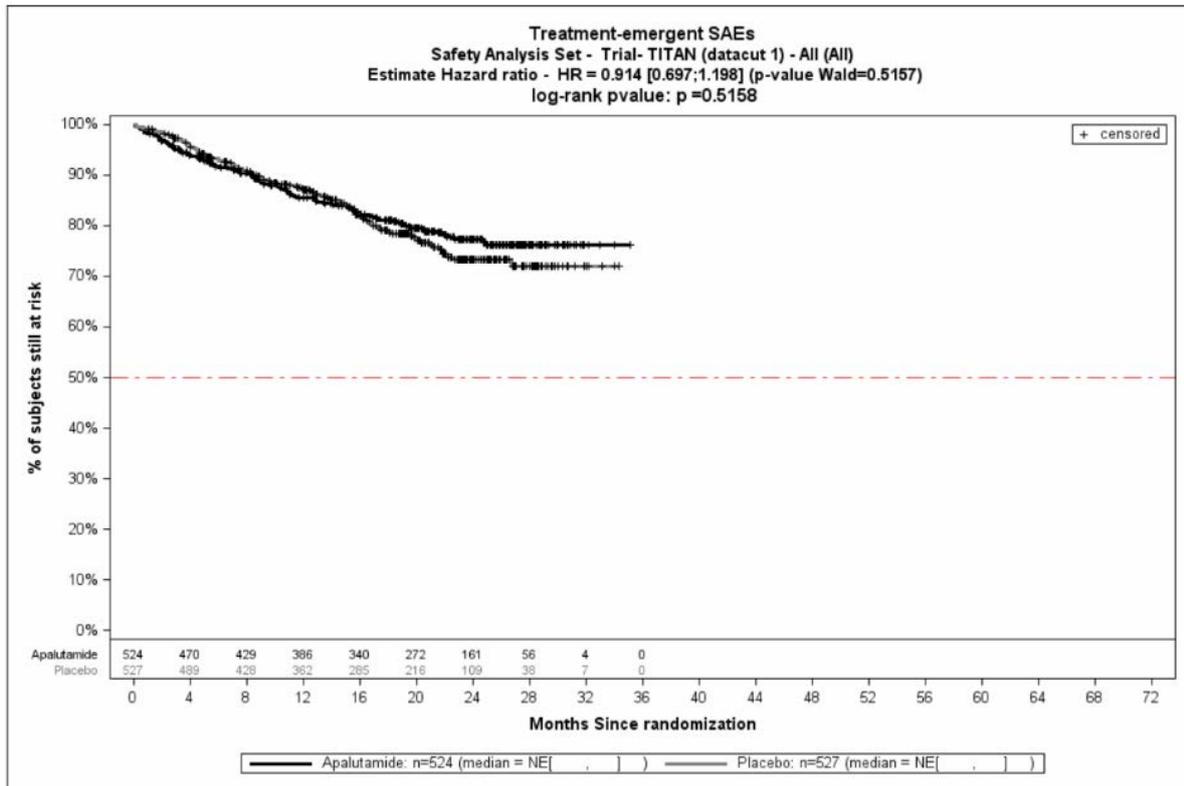


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie TITAN

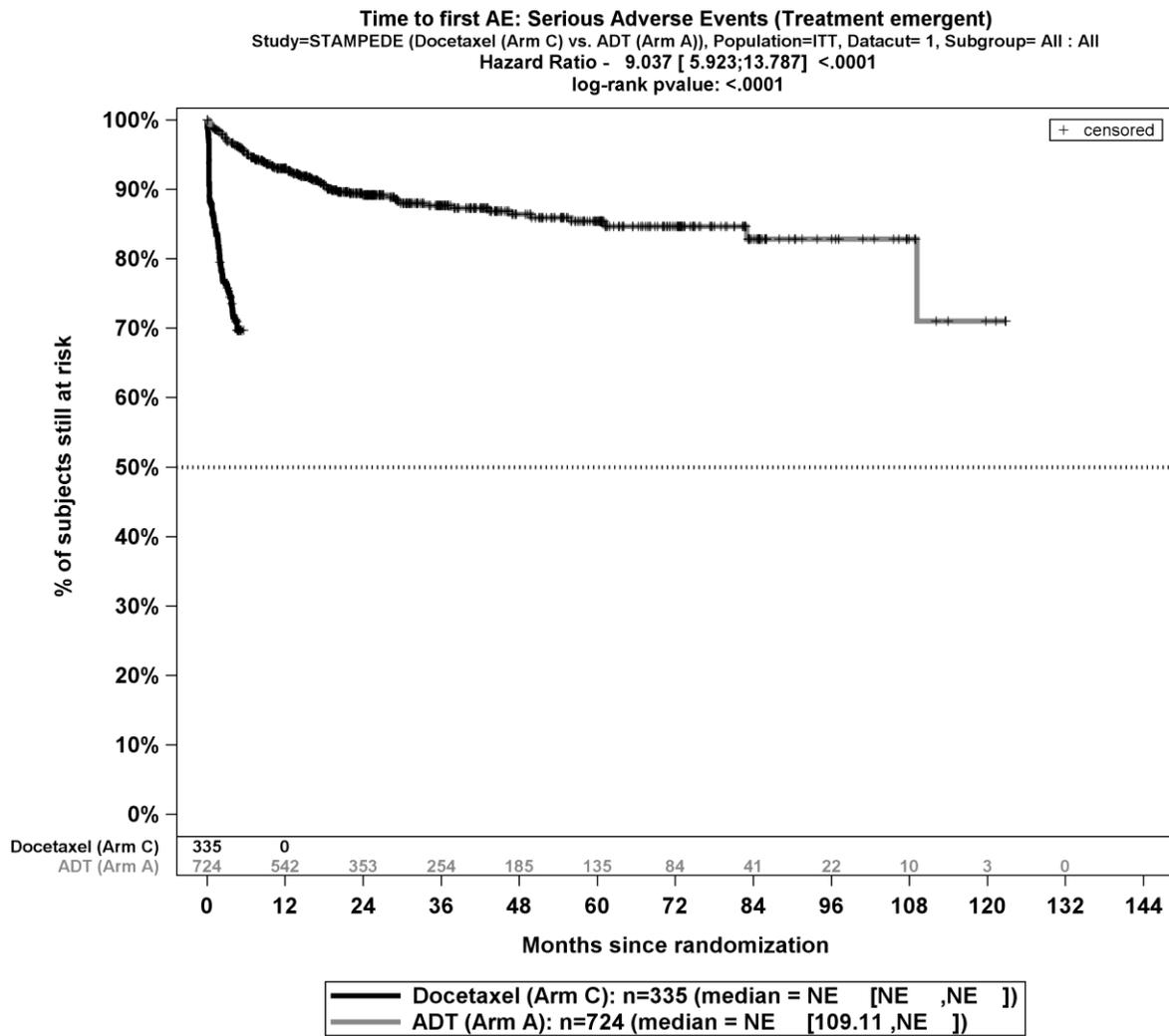


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE

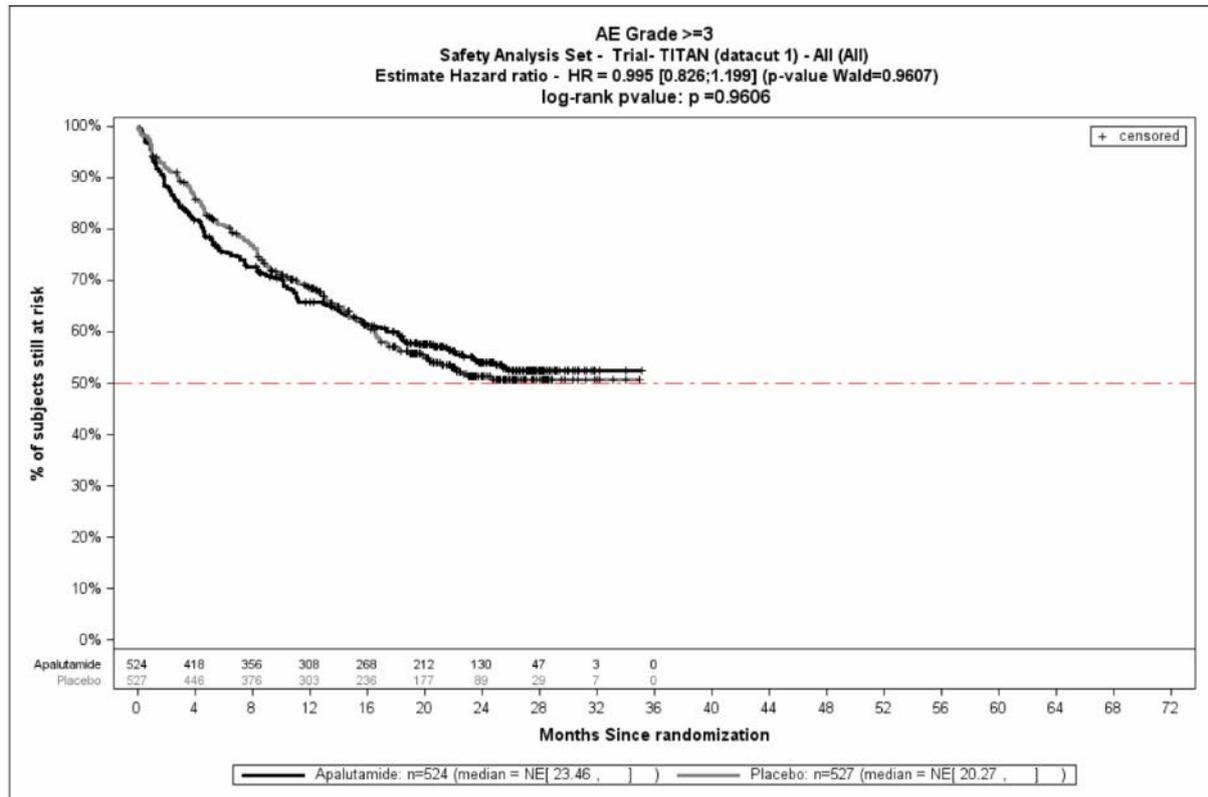


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT, Studie TITAN

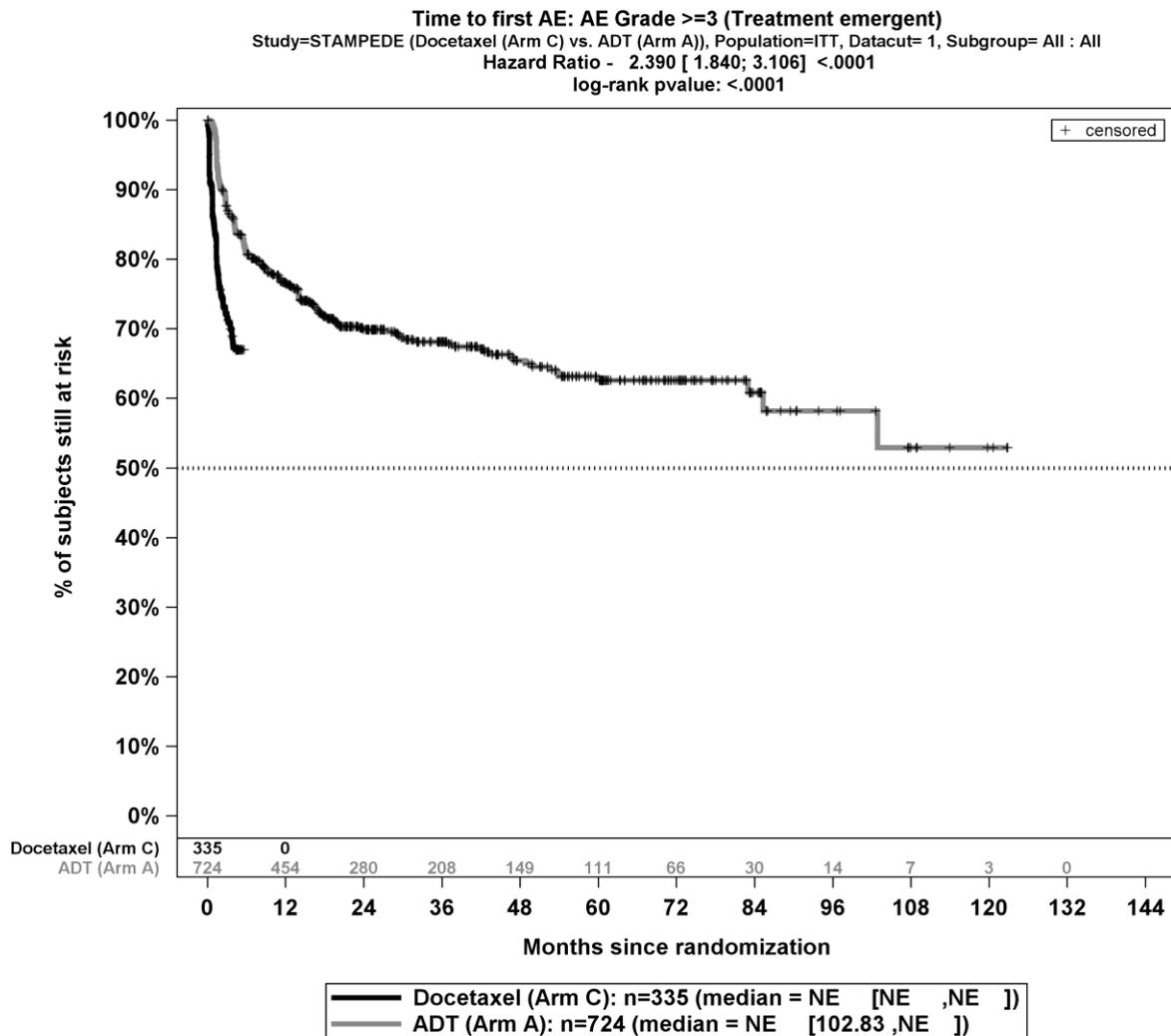


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT, Studie STAMPEDE

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehreseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
Gesamtrate UEs	507 (96,8)	509 (96,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84 (16,0)	100 (19,0)
Anämie	48 (9,2)	71 (13,5)
Leukopenie	26 (5,0)	19 (3,6)
Neutropenie	14 (2,7)	14 (2,7)
Thrombozytopenie	11 (2,1)	15 (2,8)
Herzerkrankungen	41 (7,8)	27 (5,1)
Endokrine Erkrankungen	22 (4,2)	11 (2,1)
Hypothyreose	19 (3,6)	3 (0,6)
Augenerkrankungen	29 (5,5)	31 (5,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	195 (37,2)	197 (37,4)
Abdominalschmerz	12 (2,3)	22 (4,2)
Obstipation	47 (9,0)	57 (10,8)
Diarrhö	49 (9,4)	32 (6,1)
Dyspepsie	11 (2,1)	10 (1,9)
Übelkeit	36 (6,9)	41 (7,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	206 (39,3)	199 (37,8)
Ermüdung	103 (19,7)	88 (16,7)
Fieber	14 (2,7)	16 (3,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	182 (34,7)	191 (36,2)
Pneumonie	12 (2,3)	14 (2,7)
Infektion der oberen Atemwege	34 (6,5)	28 (5,3)
Harnwegsinfektion	27 (5,2)	22 (4,2)
Virale Infektion der oberen Atemwege	36 (6,9)	48 (9,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	88 (16,8)	81 (15,4)
Kontusion	7 (1,3)	10 (1,9)
Sturz	39 (7,4)	37 (7,0)
Untersuchungen	141 (26,9)	187 (35,5)
Alaninaminotransferase erhöht	24 (4,6)	40 (7,6)
Aspartataminotransferase erhöht	17 (3,2)	42 (8,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16 (3,1)	28 (5,3)
Kreatinin im Blut erhöht	4 (0,8)	10 (1,9)
Gewicht erniedrigt	34 (6,5)	27 (5,1)
Gewicht erhöht	54 (10,3)	89 (16,9)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehreseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
	N = 524	N = 527
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	143 (27,3)	111 (21,1)
Appetit vermindert	30 (5,7)	27 (5,1)
Hypercholesterinämie	24 (4,6)	4 (0,8)
Hyperkaliämie	39 (7,4)	27 (5,1)
Hypertriglyzeridämie	18 (3,4)	7 (1,3)
Hypokalzämie	6 (1,1)	10 (1,9)
Hyponatriämie	6 (1,1)	17 (3,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	287 (54,8)	307 (58,3)
Arthralgie	91 (17,4)	78 (14,8)
Rückenschmerzen	91 (17,4)	102 (19,4)
Knochenschmerzen	34 (6,5)	53 (10,1)
Leistenschmerzen	11 (2,1)	7 (1,3)
Muskelspasmen	16 (3,1)	10 (1,9)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	35 (6,7)	41 (7,8)
Myalgie	9 (1,7)	19 (3,6)
Nackenschmerzen	9 (1,7)	10 (1,9)
Schmerz in einer Extremität	64 (12,2)	67 (12,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	35 (6,7)	27 (5,1)
Erkrankungen des Nervensystems	130 (24,8)	128 (24,3)
Schwindelgefühl	15 (2,9)	32 (6,1)
Geschmacksstörung	17 (3,2)	3 (0,6)
Kopfschmerz	35 (6,7)	29 (5,5)
Hypoästhesie	8 (1,5)	11 (2,1)
Parästhesie	10 (1,9)	14 (2,7)
Psychiatrische Erkrankungen	56 (10,7)	48 (9,1)
Schlaflosigkeit	24 (4,6)	31 (5,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	116 (22,1)	118 (22,4)
Dysurie	32 (6,1)	28 (5,3)
Hämaturie	21 (4,0)	16 (3,0)
Pollakisurie	18 (3,4)	19 (3,6)
Harninkontinenz	11 (2,1)	6 (1,1)
Harnretention	13 (2,5)	19 (3,6)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	48 (9,2)	41 (7,8)
Erektionsstörung	10 (1,9)	8 (1,5)
Beckenschmerz	8 (1,5)	13 (2,5)

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehrsseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	98 (18,7)	91 (17,3)
Husten	32 (6,1)	30 (5,7)
Dyspnö	13 (2,5)	16 (3,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	207 (39,5)	93 (17,6)
Alopezie	12 (2,3)	3 (0,6)
Trockene Haut	17 (3,2)	8 (1,5)
Pruritus	56 (10,7)	24 (4,6)
Ausschlag makulo-papulös	17 (3,2)	5 (0,9)
Gefäßerkrankungen	195 (37,2)	161 (30,6)
Hitzewallung	119 (22,7)	86 (16,3)
Hypertonie	93 (17,7)	82 (15,6)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten		
b. MedDRA-Version 21		
ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

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

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
Gesamtrate SUEs	104 (19,8)	107 (20,3)
Herzerkrankungen	19 (3,6)	7 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (4,0)	24 (4,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (1,9)	8 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	9 (1,7)	18 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (1,9)	14 (2,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	20 (3,8)	25 (4,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	10 (1,9)	10 (1,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten b. MedDRA-Version 21 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		

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

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	223 (42,6)	222 (42,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (2,7)	22 (4,2)
Anämie	9 (1,7)	17 (3,2)
Herzerkrankungen	18 (3,4)	8 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (1,9)	8 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (4,4)	23 (4,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	26 (5,0)	28 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (2,1)	11 (2,1)
Untersuchungen	18 (3,4)	34 (6,5)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	2 (0,4)	13 (2,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	27 (5,2)	26 (4,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	30 (5,7)	45 (8,5)
Rückenschmerzen	12 (2,3)	14 (2,7)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (4,4)	19 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (4,4)	22 (4,2)
Harnretention	4 (0,8)	10 (1,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (1,7)	10 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	37 (7,1)	4 (0,8)
Gefäßerkrankungen	45 (8,6)	49 (9,3)
Hypertonie	44 (8,4)	48 (9,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten		
b. MedDRA-Version 21		
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		

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehrseitige Tabelle)

MedDRA Term ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
	N = 524	N = 527
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	42 (8,0)	28 (5,3)
SOC		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12 (2,3)	1 (0,2)
PTs		
Ermuedung	4 (0,8)	0 (0)
Krampfanfall	2 (0,4)	1 (0,2)
Lungenembolie	1 (0,2)	2 (0,4)
Ploetzlicher Tod	0 (0)	2 (0,4)
zerebrovaskulaere Erkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Morbus Parkinson	1 (0,2)	0 (0)
Radikulopathie	1 (0,2)	0 (0)
kognitive Stoerung	0 (0)	1 (0,2)
intrakranielle Blutung	0 (0)	1 (0,2)
Verlust des Bewusstseins	0 (0)	1 (0,2)
Vorhofflimmern	1 (0,2)	0 (0)
Herz- und Atemstillstand	1 (0,2)	0 (0)
Kardiogener Schock	1 (0,2)	0 (0)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,2)
Ploetzlicher Herztod	1 (0,2)	0 (0)
Hypothermie	0 (0)	1 (0,2)
Angst	1 (0,2)	0 (0)
euphorische Stimmung	1 (0,2)	0 (0)
Suizid	0 (0)	1 (0,2)
Perforation eines Dickdarmulkus	1 (0,2)	0 (0)
Lippe geschwollen	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,2)
Pleuraerguss	0 (0)	1 (0,2)
Lungenoedem	0 (0)	1 (0,2)
respiratorische Insuffizienz	0 (0)	1 (0,2)
Dehydratation	1 (0,2)	0 (0)
Hitzewallung	1 (0,2)	0 (0)
Subdurale Blutung	0 (0)	1 (0,2)
Alaninaminotransferase erhoehrt	0 (0)	1 (0,2)

Tabelle 25: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN) (mehrseitige Tabelle)

MedDRA Term ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 524	Placebo + ADT N = 527
Weitere Operationalisierungen^b		
Ausschlag ^c	12 (2,3)	1 (0,2)
Neubildungen ^d	7 (1,3)	5 (0,9)
Infektionen ^e	1 (0,2)	3 (0,6)
ischämische kardiale Ereignisse ^f	2 (0,4)	2 (0,4)

a. MedDRA-Version 21; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 b. Von den Autoren der Publikation definierte Zusammenfassungen von Ereignissen, keine systematische MedDRA-Abfragen
 c. PT Sammlung bestehend aus: Ekzem, nummulaeres Ekzem, exfoliativer Hautausschlag, generalisierter Ausschlag, Ausschlag, Dermatitis, Dermatitis exfoliativa, Psoriasis, Hyperhidrosis, Ausschlag makulopapuloes, makuloeser Ausschlag, Medikamentenausschlag, Erythema multiforme, lichenoides Keratose, Pruritus, Ausschlag mit Juckreiz, Exfoliation der Haut, Hautlaesion, Hautreaktion, und toxischer Hautausschlag
 d. PT Sammlung bestehend aus: Neubildung der Lunge boesartig, Kolonadenom, Neubildung des Kolons, Leiomyosarkom (LLT), Oropharyngealkarzinom, Papillom, Rektales Adenokarzinom, Kleinzelliges Karzinom, Adenokarzinom des Magens, Adenokarzinom des Kolons, Blasenkrebs, nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
 e. PT / LLT Sammlung bestehend aus: Harnwegsinfektion, Klebsielleninfektion, Sepsis, Urosepsis, Pilzinfektion, Lokalisierte Infektion (LLT), Lungeninfektion, Pneumonie, Pilzinfektion der Atemwege, Akarodermatitis, Zellulitis, Bakterielle Bronchitis, Grippe, Nekrotisierende Faszitis (LLT), Virale Infektion der oberen Atemwege
 f. PT Sammlung bestehend aus: Myokardinfarkt, akuter Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom
 ADT: Androgendeprivationstherapie; LLT: Low Level Term; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

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

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + ADT N = 335	ADT N = 724
Gesamtrate UEs	327 (97,6)	693 (95,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	139 (41,5)	217 (30,0)
Anämie	91 (27,2)	191 (26,4)
Neutropenie	57 (17,0)	27 (3,7)
Thrombozytopenie	10 (3,0)	16 (2,2)
Herzerkrankungen	25 (7,5)	61 (8,4)
Angina pectoris	6 (1,8)	13 (1,8)
Augenerkrankungen	39 (11,6)	50 (6,9)
Katarakt	1 (0,3)	12 (1,7)
Sehen verschwommen	16 (4,8)	30 (4,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	221 (66,0)	285 (39,4)
Bauch aufgetrieben	3 (0,9)	12 (1,7)
Abdominalschmerz	33 (9,9)	73 (10,1)
Obstipation	83 (24,8)	121 (16,7)
Diarrhö	107 (31,9)	84 (11,6)
Dyspepsie	52 (15,5)	83 (11,5)
Flatulenz	21 (6,3)	72 (9,9)
Übelkeit	72 (21,5)	75 (10,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	230 (68,7)	378 (52,2)
Ermüdung	221 (66,0)	343 (47,4)
Oedem	37 (11,0)	94 (13,0)
Fieber	22 (6,6)	17 (2,3)
Erkrankungen des Immunsystems	29 (8,7)	30 (4,1)
Überempfindlichkeit	28 (8,4)	30 (4,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	56 (16,7)	124 (17,1)
Infektion der unteren Atemwege	8 (2,4)	12 (1,7)
Sinusitis	6 (1,8)	20 (2,8)
Infektion der oberen Atemwege	31 (9,3)	59 (8,1)
Harnwegsinfektion	2 (0,6)	32 (4,4)
Untersuchungen	36 (10,7)	179 (24,7)
Alaninaminotransferase erhöht	17 (5,1)	71 (9,8)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (0,9)	19 (2,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	10 (3,0)	72 (9,9)
Gewicht erhöht	2 (0,6)	29 (4,0)

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

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + ADT	ADT
	N = 335	N = 724
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	60 (17,9)	133 (18,4)
Appetit vermindert	24 (7,2)	61 (8,4)
Hypokalzämie	14 (4,2)	27 (3,7)
Hypokaliämie	5 (1,5)	12 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	120 (35,8)	493 (68,1)
Arthralgie	32 (9,6)	212 (29,3)
Rückenschmerzen	18 (5,4)	110 (15,2)
Knochenschmerzen	60 (17,9)	327 (45,2)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	2 (0,6)	27 (3,7)
Myalgie	28 (8,4)	112 (15,5)
Schmerz in einer Extremität	9 (2,7)	25 (3,5)
Erkrankungen des Nervensystems	113 (33,7)	171 (23,6)
Schwindelgefühl	24 (7,2)	78 (10,8)
Geschmacksstörung	26 (7,8)	3 (0,4)
Kopfschmerz	30 (9,0)	80 (11,0)
Periphere Neuropathie	51 (15,2)	9 (1,2)
Psychiatrische Erkrankungen	74 (22,1)	209 (28,9)
Angst	6 (1,8)	35 (4,8)
Depressive Verstimmung	4 (1,2)	16 (2,2)
Depression	8 (2,4)	44 (6,1)
Schlaflosigkeit	61 (18,2)	153 (21,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	76 (22,7)	340 (47,0)
Chronische Nierenerkrankung	9 (2,7)	59 (8,1)
Hämaturie	1 (0,3)	26 (3,6)
Pollakisurie	68 (20,3)	303 (41,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	87 (26,0)	337 (46,5)
Erektionsstörung	86 (25,7)	322 (44,5)
Gynäkomastie	1 (0,3)	40 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	70 (20,9)	148 (20,4)
Husten	27 (8,1)	71 (9,8)
Dyspnö	43 (12,8)	84 (11,6)
Allergische Rhinitis	9 (2,7)	32 (4,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	148 (44,2)	137 (18,9)
Trockene Haut	24 (7,2)	30 (4,1)
Pruritus	1 (0,3)	26 (3,6)
Ausschlag makulo-papulös	25 (7,5)	69 (9,5)

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

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + ADT N = 335	ADT N = 724
Gefäßerkrankungen	184 (54,9)	557 (76,9)
Hitzewallung	180 (53,7)	553 (76,4)
Hypertonie	2 (0,6)	43 (5,9)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten
 b. Klassifizierung von UEs erfolgte in der Studie STAMPEDE gemäß CTCAE Version 3.0. Für vorliegende Bewertung wurden die Ereignisse gemäß MedDRA umcodiert; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + ADT N = 335	ADT N = 724
Gesamtrate SUEs	96 (28,7)	80 (11,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (11,0)	9 (1,2)
Herzerkrankungen	23 (6,9)	24 (3,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (3,0)	3 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (3,0)	8 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2,1)	13 (1,8)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten</p> <p>b. Klassifizierung von UEs erfolgte in der Studie STAMPEDE gemäß CTCAE Version 3.0. Für vorliegende Bewertung wurden die Ereignisse gemäß MedDRA umcodiert; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>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</p>		

Tabelle 28: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)

SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Docetaxel + ADT N = 335	ADT N = 724
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	108 (32,2)	219 (30,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	59 (17,6)	13 (1,8)
Neutropenie	41 (12,2)	5 (0,7)
Herzerkrankungen	13 (3,9)	26 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (2,7)	18 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (1,8)	16 (2,2)
Ermüdung	2 (0,6)	15 (2,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (3,6)	10 (1,4)
Untersuchungen	5 (1,5)	15 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (0,9)	43 (5,9)
Knochenschmerzen	1 (0,3)	32 (4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (2,4)	13 (1,8)
Gefäßerkrankungen	5 (1,5)	27 (3,7)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten</p> <p>b. Klassifizierung von UEs erfolgte in der Studie STAMPEDE gemäß CTCAE Version 3.0. Für vorliegende Bewertung wurden die Ereignisse gemäß MedDRA umcodiert; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p> <p>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</p>		

Anhang C – Folgetherapien (Darstellung gemäß Publikation)

Tabelle 29: Angaben zu Folgetherapien – direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Studie TITAN)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie n (% ^a)	
	Apalutamid + ADT N = 525	Placebo + ADT N = 527
Patienten mit lebensverlängernden Therapien ^b	64 (12,2)	165 (31,3)
Systemische Therapie für Prostatakarzinom	87 (16,6)	190 (36,1)
1. Folgetherapie		
Hormontherapie	44 (8,4)	98 (18,6)
Abirateronacetat + Prednison	21 (4,0)	45 (8,5)
Bicalutamid	16 (3,0)	31 (5,9)
Enzalutamid	3 (0,6)	17 (3,2)
andere ^c	4 (0,8)	5 (0,9)
Chemotherapie	35 (6,7)	73 (13,9)
Docetaxel	29 (5,5)	67 (12,7)
Cabazitaxel	1 (0,2)	2 (0,4)
andere ^d	5 (1,0)	4 (0,8)
Weitere Therapien	8 (1,5)	19 (3,6)
Radium-223	2 (0,4)	4 (0,8)
Sipuleucel-T	2 (0,4)	5 (0,9)
andere ^e	4 (0,8)	10 (1,9)
a. eigene Berechnungen; Prozentangaben beziehen sich auf alle Patienten im jeweiligen Arm b. Docetaxel, Abirateronacetat + Prednison, Enzalutamid, Cabazitaxel, Radium-223 und Sipuleucel-T c. Diethylstilbestrol, Flutamid, Cyproteron d. Etoposid, Paclitaxel, Estramustin, Carboplatin und Cisplatin e. Zoledronsäure, Clodronat, Prednisolon, Prednison ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 30: Angaben zu Folgetherapien – direkter Vergleich: Docetaxel + Prednisolon + ADT vs. ADT (Studie STAMPEDE)

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