

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apalutamid (Erleada[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.03.2020

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 4 |
| 1.1 Administrative Informationen | 5 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 6 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 9 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 10 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 22 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 25 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 27 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 5 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 5 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 8 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 9 |
| Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf der Studie SPARTAN | 11 |
| Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN basierend auf der Studie SPARTAN..... | 15 |
| Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 16 |
| Tabelle 1-10: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN – Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität | 17 |
| Tabelle 1-11: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN – Verträglichkeit..... | 17 |
| Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 24 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 25 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) | 26 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| AR | Androgenrezeptor |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CRPC | kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| EMA | Europäische Arzneimittelbehörde |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| FACT-P | Functional assessment of cancer therapy prostate |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HRM0CRPC | Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| MFS | Metastasenfreies Überleben (engl. Metastasis Free Survival) |
| MID | Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference) |
| OS | Gesamtüberleben (engl. Overall Survival) |
| PSA | prostataspezifisches Antigen |
| PSADT | PSA-Verdopplungszeit |
| rPFS | radiographisches Progressionsfreies Überleben (engl. radiographic Progression Free Survival) |
| TTM | Zeit bis zur Metastasierung (engl. Time to Metastasis) |
| UE | Unerwünschte Ereignisse |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|--|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Janssen-Cilag GmbH |
| Anschrift: | Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Janssen-Cilag GmbH (örtlicher Vertreter) |
| Anschrift: | Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|------------|
| Wirkstoff: | Apalutamid |
| Handelsname: | Erleada® |
| ATC-Code: | L02BB05 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Das Wachstum des Adenokarzinoms der Prostata weist eine ausgeprägte Abhängigkeit von Androgenen auf. Bei Männern werden Androgene hauptsächlich von den Hoden in Form von Testosteron, in geringen Mengen aber auch von den Nebennieren als Androstendion synthetisiert.

Die Abhängigkeit des Prostatakarzinoms von Androgenen wird als primärer, nichtkurativer therapeutischer Angriffspunkt mit dem Ziel genutzt, durch eine chirurgische oder medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) den Testosteronspiegel auf das sogenannte Kastrationsniveau (definiert als Serum Testosteronlevel <50 ng/dl) zu senken, um damit den Progress der Erkrankung aufzuhalten. Die Unterbindung der Testosteronproduktion kann dabei durch chirurgische Kastration oder durch eine medikamentöse Intervention erfolgen. Das Therapieziel ist die Inaktivierung des Androgenrezeptors (AR), um einem weiteren Wachstum des Tumors entgegenzutreten. Aus diesem Grund ist ein zentraler Angriffspunkt von Hormontherapien die Inaktivierung des Androgenrezeptor-Signalweges, insbesondere über die Ligandenbindungsdomäne des AR.

Im zeitlichen Verlauf einer langjährigen ADT kommt es regelhaft zu einem Adaptionsprozess der Prostatakarzinomzelle an das testosteronarme Milieu sowie zur Entwicklung von verschiedenen Mechanismen zur Reaktivierung des Androgenrezeptorsignalwegs.

Ein durch diesen Adaptionsprozess ermöglichtes, erneutes Tumorwachstum unter Beibehaltung der konventionellen ADT wird regelhaft erstmalig über einen diagnostischen Wiederanstieg des Prostataspezifischen Antigen- (PSA-) Werts festgestellt, trotz Serum Testosteronlevel auf Kastrationsniveau. Dieser Wiederanstieg markiert auch gleichzeitig den Progress der Erkrankung in das Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ungeachtet des Progresses in das kastrationsresistente Erkrankungsstadium, welches auf ein Therapieversagen der ADT aufgrund der oben erwähnten Resistenzmechanismen zurückzuführen ist, bleibt eine fortgesetzte Abhängigkeit der Prostatakarzinomzelle von der AR-Signalgebung erhalten.

Apalutamid als Androgensignal-Inhibitor der neueren Generation ist ein selektiver Inhibitor des AR, der diese weiterhin bestehende Abhängigkeit nutzt, um über eine umfassendere Inaktivierung des AR das Tumorwachstum und damit den Progress der Erkrankung zu stoppen. Der Wirkmechanismus von Apalutamid beruht auf der Unterbrechung der Androgensignalkaskade an drei Stellen:

1. Antagonistische Wirkung des Wirkstoffs am AR selbst,
2. Hemmung der Translokation des AR in den Zellkern und
3. Hemmung der dortigen Bindung des AR an die DNA und der hierüber vermittelten Proliferation der Tumorzelle.

Die durch Apalutamid erreichte Hemmung der Androgen-regulierten Transkription unterdrückt die Expression von Genen, die für die Lebensfähigkeit und das Wachstum von Prostatatumoren entscheidend sind. Durch den potenten Wirkmechanismus werden die Effekte der Androgene gehemmt und so das weiterhin hormonabhängige Tumorwachstum verhindert. Damit ist Apalutamid auch bei nachweislicher Kastrationsresistenz hochwirksam, wodurch es möglich ist, diese zu überwinden und weiterhin einen therapeutischen Erfolg über die Inaktivierung des AR zu erzielen.

Bei der vorliegenden Population mit einem nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom (HRM0CRPC) handelt es sich um eine über eine PSADT ≤ 10 Monaten eindeutig identifizierbare Patienten, bei der sowohl kurative Behandlungsoptionen vollständig ausgeschöpft sind als auch eine erste aktive, palliative, erkrankungskontrollierende Therapie versagt hat und die aufgrund eines hohen Risikos für einen zeitnahen eskalierenden Erkrankungsverlauf eine hohe Interventionsbedürftigkeit für eine aktive, potente Therapie aufweist. Dieses Hochrisiko-Patientenkollektiv ohne diagnostizierte Fernmetastasen hat regelhaft keine Aussicht auf einen langfristigen, indolenten Verlauf der Erkrankung. Vielmehr erwartet sie in einem absehbaren Zeithorizont die Erkrankungsbelastung metastasierter Patienten und damit der Übergang von einem stabilen in ein eskalierendes Erkrankungsstadium mit einer deutlichen und unumkehrbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Für diese Patienten sind die Verlängerung des Überlebens, die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen, als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität, sowie die Unterbindung einer zeitnahen symptomatischen Progression die wesentlichen Behandlungsziele. Damit einher geht die zentrale Zielsetzung des Erhalts eines stabilen Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|---|--|-----------------------------------|
| Erleada® ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. | Decision Date: 14.01.2019 Notification Date ¹ : 16.01.2019 | A |
| 1 = Mit dem „Notification date“ gilt die Zulassung als erteilt. | | |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|--|
| Erleada® ist zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) indiziert. | Decision Date: 27.01.2020 Notification Date ¹ : 29.01.2020 |
| 1 = Mit dem „Notification date“ gilt die Zulassung als erteilt. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC) | Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT. |
| <p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.</p> | | |

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 10. Januar 2018 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Apalutamid zur Behandlung von erwachsenen Männern mit HRM0CRPC statt (Vorgang 2017-B-261). In diesem wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT“ festgelegt. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie wird ebenfalls in der Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschuss zur erstmaligen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Apalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit HRM0CRPC definiert.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im zu bewertenden Anwendungsgebiet HRMOCRPC ergibt sich aus den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie SPARTAN erhoben werden. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT.

Der G-BA hat in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Apalutamid (BAnz AT 27.08.2019 B5) eine erneute Nutzenbewertung mit einem weiteren Datenschnitt der Studie SPARTAN zum 1. Dezember 2019 gefordert. Die Ableitung des Zusatznutzens für die Wirksamkeitsendpunkte erfolgt auf Basis des vom G-BA geforderten Dezember Datenschnitts.

Janssen-Cilag stellt in diesem Dossier Ergebnisse der Studie SPARTAN von insgesamt drei Datenschnitten dar:

1. Primärer Datenschnitt (19.05.2017)
2. Zweite Interimsanalyse (01.02.2019)
3. Dezember Datenschnitt (01.12.2019)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität basierend auf der Studie SPARTAN

| Endpunkt | Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ^a | | Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI] ^c |
|---|--|---------------------------|--|
| | Primäre Analyse | Zweite Interimsanalyse | Dezember Datenschnitt |
| Mortalität - Verlängerung des OS | | | |
| Zeit bis zum Tod | 0,70 [0,47; 1,04], 0,0757 | 0,75 [0,59; 0,96], 0,0201 | 0,77 [0,63; 0,94] |
| Mortalität - Verlängerung des MFS^b | | | |
| MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) | 0,28 [0,23; 0,35], 0,0001 | NA ^d | NA ^d |
| MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) | 0,30 [0,24; 0,36], 0,0001 | NA ^d | NA ^d |
| Morbidität – Verlängerung der TTM | | | |
| TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) | 0,27 [0,22; 0,34], 0,0001 | NA ^d | NA ^d |
| TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) | 0,28 [0,23; 0,34], 0,0001 | NA ^d | NA ^d |
| Morbidität – Verlängerung des rPFS | | | |
| rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) | 0,29 [0,24; 0,36], 0,0001 | NA ^d | NA ^d |
| rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) | 0,30 [0,25; 0,36], 0,0001 | NA ^d | NA ^d |
| Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression | | | |
| Zeit bis zur symptomatischen Progression | 0,45 [0,32; 0,63], 0,0001 | 0,56 [0,43; 0,73], 0,0001 | 0,58 [0,45; 0,75] |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie | | | | |
|---|------------|---|---------------------------|-------------------|
| Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie | | 0,44 [0,29; 0,66], 0,0001 | 0,60 [0,45; 0,80], 0,0005 | 0,62 [0,48; 0,80] |
| Morbidität – EQ-5D (VAS) | | | | |
| Zeit bis zur Verbesserung | MID | | | |
| | 7 | 1,11 [0,92; 1,34], 0,2613 | 1,10 [0,92; 1,33], 0,3042 | 1,10 [0,92; 1,33] |
| | 10 | 1,06 [0,87; 1,30], 0,5481 | 1,05 [0,86; 1,28], 0,6586 | 1,05 [0,86; 1,28] |
| Zeit bis zur Verschlechterung | MID | | | |
| | 7 | 0,96 [0,81; 1,14], 0,6177 | 0,95 [0,80; 1,13], 0,5814 | 0,95 [0,80; 1,13] |
| | 10 | 0,93 [0,78; 1,11], 0,4281 | 0,93 [0,78; 1,10], 0,3907 | 0,93 [0,78; 1,10] |
| Morbidität – PSA-Ansprechrates | | | | |
| PSA-Ansprechrates | | RR: 40,09 [20,99; 76,58], 0,0001 HR: 88,94 [45,85; 172,54], 0,0001 | NA ^d | NA ^d |
| Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression | | | | |
| Zeit bis zur PSA-Progression | | 0,06 [0,05; 0,08], 0,0001 | NA ^d | NA ^d |
| Morbidität – Verlängerung des PFS2 | | | | |
| PFS2 | | 0,48 [0,35; 0,65], 0,0001 | 0,55 [0,45; 0,68], 0,0001 | 0,57 [0,47; 0,68] |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P | | | | |
| Zeit bis zur Verbesserung | | | | |
| | MID | | | |
| Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verbesserung | 3 | 1,14 [0,88; 1,47], 0,3146 | 1,09 [0,85; 1,40], 0,4821 | 1,09 [0,85; 1,40] |
| Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verbesserung | 3 | 1,08 [0,90; 1,29], 0,4274 | 1,05 [0,88; 1,26], 0,5672 | 1,05 [0,88; 1,26] |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | | | |
|---|----|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verbesserung | 3 | 1,03 [0,87; 1,23], 0,7011 | 1,02 [0,86; 1,22], 0,7869 | 1,02 [0,86; 1,22] |
| Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verbesserung | 3 | 1,04 [0,86; 1,26], 0,6592 | 1,05 [0,87; 1,26], 0,6428 | 1,05 [0,87; 1,26] |
| Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verbesserung | 3 | 1,07 [0,91; 1,25], 0,4334 | 1,04 [0,89; 1,22], 0,5967 | 1,04 [0,89; 1,22] |
| Schmerzspezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verbesserung | 2 | 1,31 [1,08; 1,58], 0,0064 | 1,30 [1,07; 1,57], 0,0075 | 1,30 [1,07; 1,57] |
| | 3 | 1,34 [1,07; 1,68], 0,0109 | 1,34 [1,08; 1,68], 0,0094 | 1,35 [1,08; 1,68] |
| Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verbesserung | 5 | 0,99 [0,84; 1,17], 0,9031 | 0,98 [0,83; 1,15], 0,7749 | 0,98 [0,83; 1,15] |
| | 6 | 1,03 [0,87; 1,24], 0,7087 | 1,02 [0,85; 1,22], 0,8297 | 1,02 [0,85; 1,22] |
| | 9 | 1,13 [0,91; 1,41], 0,2592 | 1,13 [0,91; 1,40], 0,2786 | 1,13 [0,91; 1,40] |
| FACT-P total – Zeit bis zur Verbesserung | 10 | 1,02 [0,84; 1,22], 0,8748 | 1,01 [0,84; 1,22], 0,8908 | 1,01 [0,84; 1,22] |
| FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung | 5 | 0,95 [0,81; 1,12], 0,5675 | 0,96 [0,81; 1,13], 0,5992 | 0,96 [0,81; 1,13] |
| | 7 | 1,00 [0,83; 1,20], 0,9955 | 1,00 [0,83; 1,20], 0,9928 | 1,00 [0,83; 1,20] |
| | 9 | 1,06 [0,86; 1,31], 0,5610 | 1,07 [0,87; 1,32], 0,5239 | 1,07 [0,87; 1,32] |
| Zeit bis zur Verschlechterung | | | | |
| Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verschlechterung | 3 | 1,02 [0,87; 1,20], 0,7782 | 0,97 [0,83; 1,14], 0,7051 | 0,97 [0,83; 1,14] |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| | | | | |
|--|----|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verschlechterung | 3 | 0,88 [0,75; 1,04], 0,1470 | 0,87 [0,73; 1,02], 0,0849 | 0,87 [0,73; 1,02] |
| Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verschlechterung | 3 | 1,08 [0,90; 1,29], 0,3957 | 1,06 [0,89; 1,27], 0,5091 | 1,06 [0,89; 1,27] |
| Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verschlechterung | 3 | 1,17 [1,00; 1,37], 0,0533 | 1,15 [0,98; 1,35], 0,0776 | 1,15 [0,98; 1,35] |
| Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verschlechterung | 3 | 0,98 [0,84; 1,14], 0,7681 | 0,97 [0,84; 1,13], 0,7079 | 0,97 [0,84; 1,13] |
| Schmerzspezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verschlechterung | 2 | 0,92 [0,79; 1,08], 0,3042 | 0,93 [0,80; 1,08], 0,3403 | 0,93 [0,80; 1,08] |
| | 3 | 0,93 [0,78; 1,10], 0,3781 | 0,93 [0,79; 1,10], 0,3959 | 0,93 [0,79; 1,10] |
| Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verschlechterung | 5 | 1,08 [0,93; 1,24], 0,3246 | 1,06 [0,92; 1,23], 0,3997 | 1,06 [0,92; 1,23] |
| | 6 | 1,05 [0,90; 1,22], 0,5520 | 1,04 [0,90; 1,20], 0,6150 | 1,04 [0,90; 1,20] |
| | 9 | 1,12 [0,95; 1,32], 0,1763 | 1,09 [0,93; 1,29], 0,2820 | 1,09 [0,93; 1,29] |
| FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung | 10 | 1,06 [0,90; 1,25], 0,4653 | 1,04 [0,89; 1,22], 0,6229 | 1,04 [0,89; 1,22] |
| FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung | 5 | 1,00 [0,87; 1,16], 0,9612 | 1,00 [0,86; 1,15], 0,9512 | 1,00 [0,86; 1,15] |
| | 7 | 1,00 [0,85; 1,17], 0,9629 | 0,97 [0,83; 1,14], 0,7438 | 0,97 [0,83; 1,14] |
| | 9 | 1,07 [0,90; 1,27], 0,4519 | 1,06 [0,90; 1,26], 0,4833 | 1,06 [0,90; 1,25] |
| <p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>b: MFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Modul 4 Kapitel 4.5.4)</p> <p>c: Der in diesem Dossier dargestellte Dezember Datenschnitt, mit CCO am 1. Dezember 2019, ist Konsequenz der Beschlussfassung des G-BA vom 01. August 2019. Der vom G-BA angeforderte Datenschnitt ist nicht Teil des präspezifizierten formalen Testverfahrens. Für den Dezember Datenschnitt können deshalb keine p-Werte dargestellt werden (siehe Modul 4 Kapitel 4.2.5).</p> | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

d: Für metastasenfreies Überleben (MFS), Zeit bis zur Metastasierung (TTM), radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS), PSA-Ansprechrates und PSA-Progression können ausschließlich Ergebnisse der primären Analyse dargestellt werden, da nach Entblindung der Studie SPARTAN keine weitere Erhebung dieser Endpunkte vorgesehen war und somit keine Datenpunkte aus späteren Datenschnitten zur Verfügung stehen.

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN basierend auf der Studie SPARTAN

| Endpunkt | Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI], p-Wert ^a | | Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI] ^b |
|--|--|---------------------------|--|
| | Primäre Analyse | Zweite Interimsanalyse | Dezember Datenschnitt |
| Zeit bis zu Jegliche UE | 1,13 [0,99; 1,28], 0,0603 | 1,14 [1,00; 1,29], 0,0456 | 1,14 [1,01; 1,29] |
| Schwerwiegende UE | 0,80 [0,62; 1,03], 0,0813 | 0,84 [0,67; 1,07], 0,1565 | 0,84 [0,67; 1,07] |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | 1,13 [0,92; 1,37], 0,2456 | 1,10 [0,91; 1,34], 0,3060 | 1,10 [0,91; 1,34] |
| UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen | 1,33 [0,87; 2,04], 0,1932 | 1,40 [0,92; 2,13], 0,1127 | 1,40 [0,92; 2,12] |

a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

b: Der in diesem Dossier dargestellte Dezember Datenschnitt, mit CCO am 1. Dezember 2019, ist Konsequenz der Beschlussfassung des G-BA vom 01. August 2019. Der vom G-BA angeforderte Datenschnitt ist nicht Teil des präspezifizierten formalen Testverfahrens. Für den Dezember Datenschnitt können deshalb keine p-Werte dargestellt werden (siehe Kapitel 4.2.5).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC) | Ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die nachfolgenden Tabellen fassen die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT auf Endpunktebene aus der Studie SPARTAN unter Berücksichtigung des vom G-BA geforderten Dezember Datenschnitts zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN – Mortalität, Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität

| Endpunkt | Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|--|
| Endpunktkategorie Mortalität | | |
| Verlängerung des OS ^a | Hinweis | beträchtlich |
| Fazit Endpunktkategorie Mortalität | Hinweis | beträchtlich |
| Endpunktkategorie Morbidität | | |
| Verlängerung der TTM | Hinweis | erheblich |
| Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression | Hinweis | beträchtlich |
| Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie | Hinweis | beträchtlich |
| EQ-5D (VAS) | | Kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen |
| Fazit Endpunktkategorie Morbidität | Hinweis | beträchtlich |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P | | Kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen |
| a: Zusatznutzenanspruch unterstützt durch die Ergebnisse des Surrogat-Endpunkts MFS, dessen Surrogat-Eigenschaft bereits an anderer Stelle dargestellt wurde (siehe Modul 4, Kapitel 4.5.4) | | |

Tabelle 1-11: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN – Verträglichkeit

| Endpunkt | Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|---------------------------------|
| Zeit bis zu Jegliche UE | | ergänzend dargestellt |
| Schwerwiegende UE | | kein Zusatznutzen oder Schaden |
| Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) | | kein Zusatznutzen oder Schaden |
| UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen | | kein Zusatznutzen oder Schaden |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten palliativen, erkrankungskontrollierenden Therapieansatzes sind die wesentlichen Behandlungsziele die Erkrankung zu kontrollieren, um Patienten ein langes und von der Krankheit möglichst unbeeinflusstes, aktives Leben zu ermöglichen. Mit Zulassung von Apalutamid wurde eine Therapielücke mit hohem medizinischem Bedarf geschlossen. Die Patienten waren zuvor mit einer Situation konfrontiert, in der sie mit keiner erkrankungskontrollierenden Behandlung versorgt werden konnten, obwohl das Gewebe des Tumors von der ursprünglichen Zellform der Prostata bereits so entartet war, dass diese Veränderungen in der Zellstruktur eine systemische Ausbreitung des Karzinoms und damit eine aggressive Form der Erkrankung bedeutete, sodass kurzfristig die mit Schmerzen, Lebensqualitätsverlust und deutlich verkürzter Lebenszeit assoziierte Erkrankungsbelastung eines metastasierten Stadiums folgte.

Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelt verblindeten Phase III-Studie SPARTAN.

Im ersten Nutzenbeschluss zu Apalutamid (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437) kam der G-BA zu der Bewertung, dass sich „bewertungsrelevante Unsicherheiten bezüglich der Aussagesicherheit“ einerseits auf Endpunktebene für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* sowie andererseits aus der nicht abschließend beurteilbaren Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ergeben. Die Unsicherheit bezüglich der Aussagesicherheit zum Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* würden sich aus geringen Ereignisraten sowie Limitationen hinsichtlich der Operationalisierung ergeben, durch welche Symptomatik, die mit ausschließlich supportiven, symptomlindernden Maßnahmen behandelt wird, nicht systematisch erfasst ist. Die Zweifel an der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext stehen im Zusammenhang mit den in der deutschen S3-Leitlinie definierten Kriterien für die Umstände zur Einleitung einer ADT

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ergibt sich durch den Dezember Datenschnitt im Kontext der Ereignisraten eine im Vergleich zur primären Analyse deutlich reifere Datenlage: Mit insgesamt 149 (18,5%) Ereignissen im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 102 (25,4%) Ereignissen im Kontrollarm Placebo und ADT erlitt, trotz erfolgtem Crossover, nun mehr als jeder vierte Patient des Placeboarms schwerwiegende erkrankungsbedingte Symptomatik bzw. schwere Komplikationen mit dem Bedarf einer Intervention. Die Ereignisraten sind dabei zusätzlich vor dem Hintergrund der in der Operationalisierung des Endpunkts vorgesehen inhärenten Relevanzschwelle einzuordnen, wodurch sichergestellt wurde, dass nur patientenrelevante Ereignisse mit einer besonderen Schwere und damit besonderer qualitativer Relevanz für die Patienten abgebildet werden. Ausgehend von den Ereignisraten des Dezember Datenschnitts ist von einer belastbaren Datenlage zu sprechen, die eine durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT erreichte signifikant verlängerte Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auch von symptomatischen Komplikationen belegt, sodass sich hinsichtlich des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* keine Unsicherheiten bzgl. der Aussagesicherheit ergeben, die eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens begründen.

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext muss festgehalten werden, dass die deutsche S3-Leitlinie nach Aufklärung der Patienten mit dem zweithöchsten Evidenzlevel 1+ eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom als Option empfiehlt, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen. In der Studie SPARTAN haben rund 25% der eingeschlossenen Patienten keine kurativ intendierte lokale Therapie wie eine OP oder Bestrahlung bekommen. Des Weiteren zeigen die Ergebnisse einer durch ein unabhängiges Institut durchgeführten Marktforschungsstudie, dass sich die deutsche Versorgungsrealität hinsichtlich einer ADT nach biochemischen Rezidiv und nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen differenzierter und weitgehend abweichend von dem in den deutschen S3-Leitlinien auf Basis von Evidenz vom Grad 4 definierten Kriterien (beobachtendes Abwarten bis PSADT < 3 Monate bzw. symptomatische lokale Progression) darstellt. Das tatsächliche Vorgehen in Deutschland entspricht eher dem, wie es in europäischen und internationalen Leitlinien beschrieben ist, wobei Entscheidungsparameter wie verbleibende Lebenserwartung, Gleason Score oder Patientenwunsch zur Abwägung einer erstmaligen Einleitung einer ADT bei nichtmetastasierten Prostatakarzinompatienten Berücksichtigung finden.

Bei der Frage, ob die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, sollte daher nicht allein auf die S3-Leitlinie, sondern auf die tatsächliche deutsche Versorgungsrealität abgestellt werden. Für die Studie SPARTAN ist daher festzustellen, dass keine erkennbaren Gründe vorliegen, die Repräsentativität des Studienkollektivs für den deutschen Versorgungskontext in Frage zu stellen. Insgesamt ergibt sich auch bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse keine Grundlage für eine Abstufung der Aussagesicherheit.

Beschreibung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase III-Studie SPARTAN mit 1207 eingeschlossenen HRM0CRPC Patienten demonstrieren in der Gesamtschau für die Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen, erkrankungskontrollierenden Behandlung.

Für die Kategorie Mortalität demonstriert die vorliegende, umfangreiche Evidenz im Endpunkt OS eine deutliche statistisch signifikante Reduktion des Sterberisikos im Behandlungsarm Apalutamid und ADT. Selbst bei Hintanstellen der durch das Crossover implizierten Unterschätzung des Therapieeffekts ist auf Basis des letzten, reifsten Datenschnitts von einer Risikoreduktion von mindestens 23% und einem verlängerten Überleben von mehr als einem halben Jahr auszugehen. Die Ergebnisse des Dezember Datenschnitts ermöglichen demnach nicht nur das Ausräumen von bis dato bestehender Unsicherheit hinsichtlich des Endpunkts OS,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

sondern erlauben auf Basis robuster Daten mit hoher Sicherheit abschließende Aussagen über den Zusatznutzen von Apalutamid und ADT: Insgesamt ist durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT in der **Nutzenkategorie Mortalität** eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch eine mindestens moderate Verlängerung des Gesamtüberlebens festzustellen, wodurch sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

In der Kategorie Morbidität demonstriert die vorliegende Evidenz, abgebildet durch den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, eine konsistente und trotz Crossover signifikant nahezu halbierte Risikoreduktion von schwerwiegenden Schmerzen wie bspw. Rückenmarkskompressionen mit Bedarf einer medizinischen Intervention oder symptomatischen Komplikationen, die medizinische Maßnahmen wie bspw. eine permanente Katheterisierung bedürfen. Weiterführend erlaubt die umfangreiche Evidenzlage belastbar den Schluss, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT das Risiko des Einsatzes einer zytotoxischen Chemotherapie signifikant und für die Patienten bedeutend reduziert werden kann. Durch die Behandlung mit Apalutamid gewinnen Patienten darüber hinaus im Median zwei zusätzliche metastasenfreie Lebensjahre, wodurch die Gefahr des Verlusts einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise in einem bisher unerreichten Maß reduziert wird. Aufgrund der in der Studie SPARTAN beobachteten, in diesem Ausmaß bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ergibt sich in der **Nutzenkategorie Morbidität** ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Neben den signifikanten Vorteilen im Überleben sowie bei der Reduktion bzw. Verzögerung krankheitsbedingter Morbidität bedeutet eine Behandlung mit Apalutamid zugleich den weitgehenden Erhalt eines hohen Lebensqualitätsniveaus. Der Erhalt einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für Patienten in frühen Phasen einer Prostatakarzinomerkrankung, in denen das erstmalige Auftreten von erkrankungsbedingten Komplikationen und Schmerzen noch bevorsteht, von besonderer Bedeutung. Die durch Apalutamid erreichte Nutzenstiftung in der Kategorie gesundheitsbezogener Lebensqualität ist der nachgewiesene, weitgehend konstante Erhalt eines solchen hohen Qualitätslevels, gemessen mit dem Instrument *FACT-P*. Für die schmerzbezogene Subskala (PRS) zeigt sich zudem konsistent ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl bei einer MID von 2 Punkten als auch bei einer MID von 3 Punkten, woraus sich eine tendenzielle Überlegenheit des Interventionsarms ergibt. Diese tendenzielle Überlegenheit ist auch zu beobachten, werden die Mittelwertdifferenzen der Veränderung zur Baseline pro Behandlungszyklus berücksichtigt. In der Gesamtschau bedeuten diese Ergebnisse, dass die derzeitige Standardbehandlung von HRMOCRPC Patienten durch Apalutamid um eine wirksame Therapieoption ergänzt werden kann, die zu einer patientenrelevanten Verbesserung in Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten führt und gleichzeitig die Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität ermöglicht. Da sich in der Studie SPARTAN in der Nutzenkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität in dem *FACT-P*, mit Ausnahme der schmerzspezifischen Subskala (PRS), zwischen den Studienarmen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Konsistent zu den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich, dass Apalutamid mit ADT gut verträglich ist und sich in den patientenrelevanten Hauptkategorien der Verträglichkeit nicht statistisch signifikant von der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet. Trotz der zusätzlichen Gabe von Apalutamid zur ADT entwickeln Patienten nicht statistisch signifikant häufiger UE, die einen signifikanten, ihre Lebensqualität beeinträchtigen Einfluss haben. Während sich bei einer Detailbetrachtung der UE stellenweise Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, führen diese Ergebnisse unter Berücksichtigung der klinischen Betrachtung zu keiner von den Hauptkategorien abweichenden Einschätzung für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigt sich demnach **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.**

In der Gesamtschau der Ergebnisse kann im Vergleich von Apalutamid und ADT mit dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich mit der Behandlung mit Apalutamid und ADT eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, die Erkrankung kontrollierende Behandlung.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten und tödlichsten Krebserkrankungen bei Männern. In einer palliativen Behandlungssituation ist das Ziel einer wirksamen Therapie daher die Erkrankung zu kontrollieren, um Patienten ein langes und von der Krankheit möglichst unbeeinflusstes, aktives Leben zu ermöglichen. Die meisten neu zugelassene Therapien der vergangenen Jahre adressierten ungedeckte medizinische Bedarfe in einem bereits fernmetastasierten Erkrankungsstadium und führten neben einer Verlängerung des Lebens in späten Therapielinien auch zu einer Reduktion der bereits hohen Erkrankungsbelastung.

Apalutamid im Indikationsgebiet „erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen“ (HRM0CRPC) ist demgegenüber für noch nicht-fernmetastasierte Patienten indiziert, die sich in ihrem letzten eskalationsfreien Erkrankungsstadium befinden und für die es gilt, eine hohe Erkrankungsbelastung so lange wie möglich heraus zu zögern sowie durch eine aktive Therapie eine Lebensverlängerung zu erreichen. Die Belastung durch die Erkrankung wird dabei wesentlich von dem erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen bestimmt. Diese Zäsur im Erkrankungsverlauf bedeutet für die Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko sowie das absehbare Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Schmerzen und damit der Verlust einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise.

Das Erkrankungsstadium HRM0CRPC beschreibt ein Patientenkollektiv, bei dem sowohl kurative Behandlungsoptionen vollständig ausgeschöpft sind als auch eine erste aktive, palliative, erkrankungskontrollierende Therapie versagt hat. Dieses Hochrisiko-Patientenkollektiv ohne diagnostizierte Fernmetastasen hat regelhaft keine Aussicht auf einen langfristigen, indolenten Verlauf der Erkrankung. Vielmehr erwartet sie in einem absehbaren Zeithorizont die Erkrankungsbelastung metastasierter Patienten und damit der Übergang von einem stabilen in ein eskalierendes Erkrankungsstadium mit einer deutlichen und unumkehrbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Bei der Hochrisiko-Zielpopulation handelt es sich um eine über eine PSA-Verdopplungszeit (PSADT) von maximal 10 Monaten eindeutig identifizierbare Patientenpopulation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Abweichend von bis dato erreichten, nutzenbewerteten therapeutischen Durchbrüchen in der Indikation Prostatakarzinom, die allesamt in einem bereits fernmetastasierten Stadium eingesetzt werden, ist der therapeutische Nutzen und Zusatznutzen einer Behandlung von Hochrisikopatienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, nicht an einer Verbesserung bereits bestehender Morbidität und geminderter Lebensqualität, sondern in einem Herausögern des Auftretens von erkrankungsbedingter Morbidität sowie in einem Herausögern eines Verfalls der Lebensqualität zu bemessen, ohne dass dieser therapierelevante Zusatznutzen durch Nebenwirkungen der Behandlung eingetrübt wird.

Bis zuletzt waren HRM0CRPC Patienten mit einer Therapielücke konfrontiert, in der sie mit keiner erkrankungskontrollierenden Behandlung versorgt werden konnten, obwohl das Gewebe des Tumors von der ursprünglichen Zellform der Prostata bereits so entartet war, dass diese Veränderungen in der Zellstruktur eine systemische Ausbreitung des Karzinoms und damit eine aggressive Form der Erkrankung bedeutete, sodass kurzfristig die mit Schmerzen, Lebensqualitätsverlust und deutlich verkürzter Lebenszeit assoziierte Erkrankungsbelastung eines metastasierten Stadiums folgte. Während die nicht mehr ausreichende Androgendeprivationstherapie fortgesetzt wurde, mussten diese Patienten eine Fernmetastasierung und damit eine Verschlechterung der Erkrankung gewissermaßen abwarten, um wieder wirksam therapiert werden zu können.

Apalutamid bedient den hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen und gleichzeitig die Lebensqualität erhaltenden, erkrankungskontrollierenden Therapie für nichtmetastasierte, kastrationsresistente Hochrisikopatienten. Eine Behandlung mit Apalutamid bedeutet aktive Krankheitskontrolle anstelle passiven Verharrens. Patienten profitieren von einem verlängerten Überleben sowie einer deutlich verlängerten Zeit bis zu den ersten erkrankungsbedingten Komplikationen oder Schmerzen. Weiterhin gewinnen Patienten im Median rund zwei zusätzliche metastasenfremde Lebensjahre bei einer konstant hohen Lebensqualität. Dieser therapierelevante Zusatznutzen wird dabei nicht durch Nebenwirkungen der Behandlung eingetrübt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|---|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC) | 2.444 (1.091 - 3.796) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|--|---|-----------------------------|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC) | Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen | Beträchtlicher Zusatznutzen | 2.444 (1.091 - 3.796) |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC) | 52.236,58 - 54.238,66 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|--|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC) | Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT. | Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen | 1.283,62 - 3.285,71 |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. | | | | |

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Apalutamid sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms initiiert und überwacht werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 240 mg (vier 60 mg Tabletten) oral als tägliche Einmalgabe. Die Tabletten müssen unzerteilt geschluckt werden und können mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden. Bei der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, soll die medizinische Kastration mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormonanalagon (GnRHa) fortgeführt werden.

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung 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 der in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis gemäß o. g. Empfehlung reduziert werden.

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) zum Ausgangszeitpunkt ist keine Dosisanpassung erforderlich. 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. Wenn während der Behandlung mit Apalutamid ein Krampfanfall auftritt, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden. Das Risiko für einen Krampfanfall kann bei Patienten erhöht sein, die Begleitmedikamente erhalten, welche die Krampfschwelle herabsetzen.

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.

Bei mit Apalutamid behandelten Patienten traten ischämische Herzerkrankungen einschließlich zum Tod führende Ereignisse auf. Die Mehrheit der Patienten hatte kardiale Risikofaktoren. Patienten sollen auf Anzeichen und Symptome einer ischämischen Herzerkrankung hin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beobachtet werden. Die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes oder Dyslipidämie, soll gemäß dem Versorgungsstandard optimiert 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 von Apalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder für Transporter sind, sollte generell vermieden werden, wenn deren therapeutischer Effekt für den Patienten von großer Wichtigkeit ist und wenn Dosisanpassungen nicht einfach durch Monitoring der Wirksamkeit oder der Plasmaspiegel erfolgen können.

Die gleichzeitige Anwendung von Apalutamid mit Warfarin und Cumarin-ähnlichen Antikoagulanzen sollte vermieden werden. Wenn Apalutamid gemeinsam mit einem über Cytochrom P450 (CYP)2C9 metabolisierbaren Antikoagulans (wie Warfarin oder Acenocoumarol) angewendet wird, muss eine zusätzliche Überwachung des International Normalized Ratio (INR)-Wertes erfolgen.

Wenn Apalutamid verordnet wird, sollten Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie oder andere kardio-metabolische Störungen überwacht werden. Falls erforderlich, sollten Patienten hinsichtlich dieser Erkrankungen bei Initiierung einer Apalutamid-Therapie entsprechend den geltenden Leitlinien behandelt werden.

Bei Patienten mit einer QT-Zeitverlängerung in der Anamnese oder mit Risikofaktoren für eine QT-Zeitverlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können, sollten Ärzte vor Anwendung von Apalutamid das Nutzen-Risiko-Verhältnis, einschließlich des Potenzials für Torsade-de-Pointes, abschätzen.

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.