



IQWiG-Berichte – Nr. 941

Apalutamid (Prostatakarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A20-36
Version: 1.0
Stand: 29.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-36

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

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Christiane Balg
- Sabine Ostlender
- Min Ripoll
- Ulrike Seay
- Dorothea Sow
- Sibylle Sturtz
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
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	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	29
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	31
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	31
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	37
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	37
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	37
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	37
3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation	37
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	42
3.2.1 Behandlungsdauer	43
3.2.2 Verbrauch	43
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	43

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	43
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	43
3.2.6	Versorgungsanteile	43
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	43
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	45
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	45
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	45
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	46
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
5	Literatur	50
Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven.....	54
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	70
Anhang C	– Weitere Ergebnisse zur EQ-5D VAS	80
Anhang D	– Surrogatendpunkt MFS	83

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Apalutamid.....	3
Tabelle 3: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Apalutamid.....	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. abwartendes Vorgehen + ADT	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	11
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	16
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	18
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	19
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	21
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	22
Tabelle 14: (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	26
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	30
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	32
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.....	35
Tabelle 19: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
Tabelle 20: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	45
Tabelle 21: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	46
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient.....	47

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	71
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	77
Tabelle 25: Schwere UEs (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT.....	78
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs ^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	79
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität – weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	54
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben, Subgruppe Alter, Kategorie < 65 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	55
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben, Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 65 bis < 75 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	56
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben, Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	57
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für symptomatische Progression – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	58
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P- Gesamtscore); Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	59
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	60
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	61
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	62
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Arthralgie (PT, UE) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	63
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	64
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	65
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	66
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Hypothyreose (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	67
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	68
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	69

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS
(Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid
+ ADT vs. Placebo + ADT 81

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS
(Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid
+ ADT vs. Placebo + ADT 82

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CRPC	Castration-resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
GnRH _a	Gonadotropin freisetzendes Hormonanalogen
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAB	maximale Androgenblockade
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MFS	metastasenfreies Überleben
MID	Minimal important Difference
nmCRPC	Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSADT	PSA-Verdopplungszeit
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Apalutamid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 24.01.2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.08.2019 eine Befristung des Beschlusses bis zum 15.05.2020 aus [1]. Mit Beschluss vom 20.02.2020 wurde die ursprüngliche Geltungsdauer des Beschlusses verkürzt bis zum 01.04.2020 [2]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Apalutamid erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Apalutamid im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 01.08.2019 fand die Befristung ihren Grund darin, dass die für die Bewertung aus der Studie SPARTAN zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts wenig aussagekräftig waren. Ein im Stellungnahmeverfahren nachgereichter Datenschnitt konnte aufgrund von bedeutenden Unsicherheiten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Für die erneute Nutzenbewertung sollte ein Datenschnitt der Studie zum 01.12.2019 durchgeführt werden.

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.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen und von Betroffenen verzichtet.

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	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <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 [3]
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 Dokuments des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dokuments 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 Dokuments 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 31.03.2020 übermittelt.

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

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 01.08.2019 fand die Befristung ihren Grund darin, dass die für die Bewertung aus der Studie SPARTAN zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts wenig aussagekräftig waren. Für die erneute Nutzenbewertung sollte ein Datenschnitt der Studie zum 01.12.2019 durchgeführt werden.

Fragestellung

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Apalutamid

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

Der pU folgt der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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

Ergebnisse

In die Nutzenbewertung wird die Studie SPARTAN eingeschlossen und der Datenschnitt vom 01.12.2019 bewertet.

Studiendesign

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

Insgesamt wurden 1207 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert, 806 Patienten in den Interventionsarm Apalutamid + ADT und 401 Patienten in den Kontrollarm Placebo + ADT. Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte ohne relevante Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation.

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

Die Studie ist noch laufend. Nach der primären Analyse basierend auf dem 1. Datenschnitt (19.05.2017) erfolgte die Entblindung der Studie (22.07.2017). Patienten, die noch im Kontrollarm behandelt wurden, erhielten die Möglichkeit, auf die Behandlung mit Apalutamid bei gleichzeitiger Beibehaltung der bestehenden ADT zu wechseln.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird durch den relevanten Umfang von 76 Patienten (19 %) mit Behandlungswechsel nach Entblindung der Studie als hoch bewertet. Alle weiteren Endpunkte werden ebenfalls als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatische Progression

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

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

Für den Endpunkt symptomatische Progression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. In der Gesamtschau mit den Ergebnissen aus dem 1. Datenschnitt vom 19.05.2017 wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Die gewählte Operationalisierung dieses Endpunkts ist allerdings nicht geeignet, die Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen. Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzen für den Endpunkt symptomatische Progression nicht quantifiziert werden.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem FACT-P, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus

ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Arthralgie (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC], UEs), Hypothyreose (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Schwere UEs (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad \geq 3]):

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Aufgrund der Größe des Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität sowie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Darüber hinaus zeigt sich 1 Anhaltspunkt für einen weiteren positiven Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Demgegenüber stehen ein Hinweis und mehrere Anhaltspunkte für negative Effekte mit teils erheblichem und beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte nicht infrage.

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

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

Tabelle 3: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

2.2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Apalutamid

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

Der pU folgt der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

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 27.03.2020)
- bibliografische Recherche zu Apalutamid (letzte Suche am 09.03.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Apalutamid (letzte Suche am 18.03.2020)
- Suche auf der Website des G-BA zu Apalutamid (letzte Suche am 18.03.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Apalutamid (letzte Suche am 07.04.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie			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])
SPARTAN	ja	ja	nein	nein ^d	ja [4-9]	ja [10-18]

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 Website 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; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie SPARTAN wurde bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Apalutamid vorgelegt und bewertet. In den Tragenden Gründen der Erstbewertung beauftragte der G-BA die Befristung mit der Durchführung eines weiteren Datenschnitts zum 01.12.2019 [19]. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen dieses Datenschnitts.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SPARTAN	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit Hochrisiko (PSADT ≤ 10 Monate), nicht metastasiertem kastrationsresistentem ^b Prostatakarzinom	Apalutamid + ADT (N = 806) Placebo + ADT (N = 401)	Screening: bis zu 35 Tage Behandlung: bis zur dokumentierten radiografischen Progression (Entwicklung von Fernmetastasen), Rücknahme der Einverständniserklärung oder inakzeptabler Toxizität Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up oder bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung	234 Zentren in 26 Ländern in Asien, Australien, Europa, Kanada, Neuseeland, Russland und den Vereinigten Staaten 09/2013–laufend 1. Datenschnitt: 19.05.2017 (präspezifizierte Analyse) 2. Datenschnitt: 01.02.2019 (post hoc) 3. Datenschnitt: 01.12.2019 (post hoc, Befristungsaufgabe des G-BA)	primär: metastasenfreies Überleben sekundär: Endpunkte der Kategorien Mortalität, 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.</p> <p>b. während der kontinuierlichen ADT-Gabe: ansteigende PSA-Werte zu 3 Zeitpunkten mit mindestens 1-wöchigem Abstand und einem letzten PSA-Wert > 2ng/ml.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

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

Studie	Intervention	Vergleich
SPARTAN	Apalutamid 240 mg/Tag + ADT ^a	Placebo + ADT ^a
<p>Vorbehandlung <u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ CYP17-Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat, Ketoconazol) ▪ radiopharmazeutische Substanzen (z. B. Strontium-89) oder Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T) für nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom ▪ Chemotherapie (außer adjuvant / neoadjuvant) ▪ Antiandrogene der 2. Generation (z. B. Enzalutamid) <p>Begleitbehandlung <u>nicht empfohlen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ starke CYP3A4-Induktoren und CYP3A4-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite ▪ starke CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zugelassene Wirkstoffe zur Vermeidung von skelettbezogenen Ereignissen bei Patienten mit soliden Tumoren (z. B. Denosumab); für die Behandlung von Osteoporose in den dafür geeigneten Dosen erlaubt, wenn ein stabiles Therapieregime seit 4 Wochen vor Randomisierung vorliegt ▪ Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die Schwelle für Anfälle herabsetzen <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Radiotherapie für lokoregionale Beckenerkrankung, chirurgische Eingriffe zur Behandlung lokaler Progression oder von Symptomen (z. B. transurethrale Prostataresektion) ▪ systemische Kortikosteroide (kurzzeitiger Gebrauch ≤ 4 Wochen erlaubt sofern klinisch indiziert) 		
<p>a. chirurgische Kastration oder kontinuierliche Behandlung mit GnRH-Analoga seit ≥ 4 Wochen vor Randomisierung mit Testosteronspiegel < 50 ng/dl</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CYP: Cytochrom P450; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Studiendesign

Die Studie SPARTAN ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie, in der Apalutamid in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit ADT und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen haben. Das Vorliegen eines Hochrisiko-Prostatakarzinoms wurde definiert über eine Prostataspezifisches-Antigen(PSA)-Verdopplungszeit (PSADT) von ≤ 10 Monaten. Patienten mit (Fern)metastasen durften an der Studie nicht teilnehmen. Das Vorhandensein von Beckenlymphknoten < 2 cm entlang der kurzen Achse (N1) unterhalb der Gabelung der Arteria Iliaca war bei Studieneinschluss jedoch erlaubt. Patienten mit symptomatischen lokoregionären Beschwerden, die eine medizinische

Intervention erfordern (wie z. B. eine moderate oder starke Harnwegsobstruktion oder Hydronephrose infolge des primären Tumors), waren ausgeschlossen. Die Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 haben. Insgesamt entspricht die zu untersuchende Patientenpopulation asymptomatischen bzw. gering symptomatischen Patienten. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder zusätzlich zur Studienmedikation eine bestehende medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga (GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon) beibehalten. Gemäß Einschlusskriterium sollte der Testosteronspiegel unter 50 ng/dl liegen.

Insgesamt wurden 1207 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert. Davon wurden 806 Patienten in den Interventionsarm Apalutamid + ADT und 401 Patienten in den Kontrollarm Placebo + ADT eingeschlossen. Die Stratifizierung erfolgte nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja/nein) und dem Vorhandensein der lokoregionären Erkrankung (N0 / N1).

Die Einnahme von Apalutamid erfolgte weitestgehend nach den Vorgaben der Fachinformation [20].

Die Behandlung mit Studienmedikation wurde bis zur dokumentierten radiografischen Progression (Entwicklung von Fernmetastasen), Rücknahme der Einverständniserklärung oder inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Die Art der Folgetherapie nach Behandlungsende war nicht eingeschränkt. Die Wahl der Folgetherapie erfolgte verblindet. Im Rahmen der Studie wurde jedoch den Patienten explizit angeboten, als nachfolgende systemische Therapieoption Abirateron zu erhalten, sofern Abirateron nach Einschätzung der Ärztin oder des Arztes für den jeweiligen Patienten die geeignete Therapieoption war und Abirateron (zusammen mit Prednison oder Prednisolon) im jeweiligen Land die zugelassene Therapieoption für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom darstellt. Für den zu bewertenden Datenschnitt vom 01.12.2019 liegen keine Informationen zu den verabreichten Folgetherapien vor.

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

Die Studie ist noch laufend. Es liegen bisher 3 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt: 19.05.2017 (präspezifizierte Analyse; Erstbewertung A19-09)
- 2. Datenschnitt: 01.02.2019 (post hoc)
- 3. Datenschnitt: 01.12.2019 (post hoc, Befristungsaufgabe des G-BA)

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dem Datenschnitt vom 01.12.2019.

Die präspezifizierte finale Analyse wird ereignisgesteuert nach 427 Todesfällen durchgeführt und im Verlauf des Jahres 2020 erwartet.

Nach der primären Analyse basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 19.05.2017 erfolgte am 22.07.2017, einer Empfehlung des Independent Data Monitoring Committee folgend, die Entblindung der Studie. Mit Amendment 8 zum Studienprotokoll erhielten Patienten, die zum Zeitpunkt der Entblindung noch im Kontrollarm behandelt wurden, die Möglichkeit auf die Behandlung mit Apalutamid bei gleichzeitiger Beibehaltung der bestehenden ADT wechseln. Zum Zeitpunkt der Entblindung befanden sich im Kontrollarm noch 119 Patienten unter Behandlung. Von diesen wechselten 76 (19 % der ursprünglich in den Kontrollarm randomisierten Patienten) auf eine Behandlung mit Apalutamid + ADT. Bei den verbleibenden 43 Patienten waren die Erkrankungsprogression vor Umsetzung von Amendment 8 zum Studienprotokoll im einzelnen Studienzentrum (n = 23) bzw. die fehlende Zustimmung des Patienten (n = 12) die Hauptgründe nicht auf die Behandlung mit Apalutamid + ADT zu wechseln.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT bestimmt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde das abwartende Vorgehen operationalisiert als eine Nachsorgestrategie, die insbesondere die Diagnostik der Krankheitsprogression umfasst (siehe auch Abschnitt 2.3 der Erstbewertung von Apalutamid). In der Studie SPARTAN fanden für die Patienten beider Behandlungsarme regelmäßige Visiten im Abstand von 16 Wochen statt. Bei diesen Visiten wurden die Patienten unter anderem radiografisch auf Metastasen mittels Computertomografie und Knochenaufnahmen (Knochenscan) untersucht. Insgesamt wird das diagnostische Vorgehen in der Studie SPARTAN als angemessen angesehen und in Verbindung mit der Weitergabe der ADT in der Studie von einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT) ausgegangen.

Nachbeobachtung

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
SPARTAN	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up oder zur Rücknahme der Einverständniserklärung
Morbidität	
symptomatische Progression ^a	bis zum Tod, Lost to Follow-up oder zur Rücknahme der Einverständniserklärung
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis zu 12 Monate nach Progression
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	bis zu 12 Monate nach Progression
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie	bis zu 28 Tage nach Therapieabbruch
a. nach der Entblindung der Studie wurde der Endpunkt ausschließlich durch die Ärztin bzw. den Arzt beurteilt; zur Operationalisierung siehe Abschnitt 2.4.3	
ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

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

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

Charakterisierung der Studienpopulation

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

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

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

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

Studie Charakteristika Kategorie	Apalutamid + ADT N ^a = 806	Placebo + ADT N ^a = 401
a. Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. eigene Berechnung c. Stratifizierungsmerkmal gemäß IVRS d. Angaben liegen für den aktuellen Datenschnitt nicht vor ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Performance Status; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; IVRS: Interactive Voice Response System; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

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

Beobachtungs- und Behandlungsdauer

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

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

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Apalutamid + ADT N = 806	Placebo + ADT N = 401
SPARTAN		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	32,85 [k. A.; k. A.]	11,48 [k. A.; k. A.]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Die mediane Beobachtungsdauer betrug für die Patienten beider Behandlungsarme 50,56 Monate. Angaben für die einzelnen Studienarme liegen nicht vor.		
ADT: Androgendeprivationstherapie; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer ist im Interventionsarm der Studie wesentlich länger als im Kontrollarm (32,9 vs. 11,5 Monate).

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde insgesamt bei den Patienten beider Behandlungsarme im Median 50,6 Monate nachbeobachtet. Für andere Endpunkte liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ist davon auszugehen, dass die Unterschiede in Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer ähnlich sind, da Daten zu Nebenwirkungen nur bis zu 28 Tagen nach Therapieabbruch erhoben wurden.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

a. Nach der primären Analyse erfolgte eine Entblindung der Studie.
 ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

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

Nach der primären Analyse basierend auf dem 1. Datenschnitt wurde die Studie SPARTAN entblindet (siehe Abschnitt 2.3.2). Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign nach Entblindung der Studie ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, das Ziel der Studie SPARTAN sei die Untersuchung von Apalutamid bei Hochrisiko-nmCRPC-Patienten, unabhängig von den Gründen der Vortherapie im nicht metastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium. Die Entscheidung für den Start und die Art der Kastration in diesem Erkrankungsstadium habe jeweils im medizinischen Ermessen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte im länderspezifischen Versorgungskontext gelegen.

Die deutsche S3-Leitlinie empfehle mit dem zweithöchsten Evidenzlevel eine sofortige ADT für Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom, die eine kurative Therapie oder eine abwartende Haltung ablehnen [21]. In der Studie SPARTAN hätten rund 25 % der Patienten keine kurativ intendierte lokale Therapie bekommen, für sie sei eine sofortige ADT gemäß Leitlinie angezeigt gewesen.

Entgegen den internationalen Leitlinien gingen die Therapieempfehlungen der deutschen S3-Leitlinie bei einem PSA-Rezidiv oder bei PSA-Progression eines rezidivierten Prostatakarzinoms von einem restriktiveren Einsatz einer ADT aus. Es sei davon auszugehen, dass die Indikationsstellung für eine ADT in einem nicht metastasierten, hormonsensitiven Erkrankungsstadium nach biochemischem Rezidiv nach Ausschöpfung aller kurativ intendierten Optionen in der deutschen Versorgungsrealität aber deutlich komplexeren Entscheidungsprozessen unterliege.

Der pU zitiert eine Marktforschungsstudie zur Behandlungsrealität von nicht fernmetastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinompatienten in Deutschland [22]. Danach sei nach Erstdiagnose und der Entscheidung gegen eine Therapie mit kurativer Intention eine ADT in Monotherapie die bevorzugte Wahl, gefolgt von einer maximalen Androgenblockade (MAB). Es zeige sich, dass neben den in der deutschen S3-Leitlinie definierten Kriterien insbesondere der verbleibenden Lebenserwartung, dem Patientenwunsch sowie dem Gleason-Score besondere Entscheidungsrelevanz beigemessen werde. Zusammenfassend orientiere sich die deutsche Versorgungsrealität weniger an der deutschen S3-Leitlinie als an den Empfehlungen der europäischen Leitlinien. Es gebe keine Gründe die Repräsentativität des Studienkollektivs der Studie SPARTAN für den deutschen Versorgungskontext infrage zu stellen.

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

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - symptomatische Progression
 - Gesundheitszustand (gemessen anhand der visuellen Analogskala [VAS] des EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen anhand des FACT-P-Gesamtscores
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs von 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 in Modul 4 A des Dossiers weitere Endpunkte heranzieht (zur Begründung siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.2 in der Erstbewertung von Apalutamid). Für Ausführungen zum Endpunkt metastasenfreies Überleben (MFS) als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben siehe

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

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

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

Für folgenden Endpunkt liegen keine verwertbaren Daten vor:

- Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS): Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben anhand der VAS des EQ-5D legt der pU in Modul 4 A des Dossiers Ereigniszeitanalysen jeweils zur Verschlechterung und Verbesserung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte vor. Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant angesehen. Der pU bezieht sich zur Validität dieser kleinsten relevanten Unterschiede (MID) auf die Arbeit Pickard 2007 [23]. Diese Arbeit ist allerdings nicht

geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen [24]. Die vom pU verwendeten MIDs werden daher nicht herangezogen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden jedoch ergänzend in Anhang C dargestellt. Daten zu Mittelwertdifferenzen der VAS des EQ-5D liegen im Dossier des pU nicht vor.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

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

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatische Progression ^a	Gesundheitszustand EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^b
SPARTAN	N	H ^c	H ^{c, d}	- ^e	H ^{c, f, g}	H ^g	H ^f	H ^g	H ^{f, g}

a. definiert als eines der folgenden Ereignisse:

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

b. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Arthralgie (PT, UE)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Hypothyreose (PT, UEs)“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)“

c. geplanter Behandlungswechsel (Treatment Switching) in relevantem Ausmaß

d. nach der Entblindung der Studie wurde der Endpunkt ausschließlich durch die Ärztin bzw. den Arzt beurteilt

e. keine verwertbaren Daten vorhanden

f. Endpunkterheber war nicht verblindet, gilt für weitere spezifische UEs nur für „Arthralgie (PT, UE)“, „Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)“ und „Hypothyreose (PT, UEs)“

g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlich langer Berücksichtigung von Erhebungen bzw. unterschiedlichen Beobachtungsdauern

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

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als hoch bewertet. Dies begründet sich durch den relevanten Umfang an geplanten Behandlungswechseln (19 % der ursprünglich in den Kontrollarm randomisierten Patienten).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der den Endpunkt Gesamtüberleben als potenziell niedrig verzerrt einschätzt.

Alle weiteren Endpunkte, bis auf die Endpunkte systematische Progression und Abbruch wegen UE, werden wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten aus potenziell informativen Gründen und daraus resultierenden unvollständigen Beobachtungen als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt.

Der Endpunkt symptomatische Progression wird als potenziell hochverzerrt eingeschätzt, da der Endpunkt nach der Entblindung der Studie ausschließlich durch die Ärztin bzw. den Arzt beurteilt wurde. Dabei standen den Ärztinnen und Ärzten die PSA-Werte zur Verfügung und die radiografischen Scans wurden nicht mehr durch ein Blinded Independent Central Review bewertet.

Für die Endpunkte symptomatische Progression und FACT-P trägt der Umfang an geplanten Behandlungswechseln zusätzlich zu dem hohem Verzerrungspotenzial bei.

Für den FACT-P und für die Endpunkte Abbruch wegen UEs sowie für einzelne spezifische UEs (Arthralgie [PT], Erkrankungen des Nervensystems [SOC] und Hypothyreose [PT]) führt darüber hinaus das offene Studiendesign nach Entblindung der Studie zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Der pU schätzt die Endpunkte symptomatische Progression, FACT-P und die Endpunkte zu den Nebenwirkungen ebenfalls als potenziell hoch verzerrt ein.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Apalutamid + ADT mit Placebo + ADT bei Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A der vorliegenden Nutzenbewertung. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. In Modul 4 A des Dossiers macht der pU keine Angaben zu den p-Werten der Ergebnisse.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI] ^a ; 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 (%)	
SPARTAN					
Mortalität					
Gesamtüberleben	806	66,10 [61,34; n. b.] 261 (32,4)	401	58,68 [52,70; n. b.] 149 (37,2)	0,77 [0,63; 0,94]; k. A.
Morbidität					
symptomatische Progression	806	n. e. 149 (18,5)	401	n. e. 102 (25,4)	0,58 [0,45; 0,75]; k. A.
skelettbezogene Ereignisse (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens)	806	n. e. 51 (6,3)	401	n. e. 33 (8,2)	0,64 [0,41; 0,99]; k. A.
Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie	806	n. e. 77 (9,6)	401	n. e. 54 (13,5)	0,60 [0,42; 0,85]; k. A.
klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumor- progression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie	806	n. e. 45 (5,6)	401	n. e. 31 (7,7)	0,62 [0,39; 0,97]; k. A.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-P					
Gesamtscore, Zeit bis zur Verschlechterung ^b	806	6,60 [5,55; 8,28] 544 (67,5)	401	8,38 [6,47; 12,95] 230 (57,4)	1,04 [0,89; 1,22]; k. A.
prostatakarzinomspezifische Subskala ^c	806	3,84 [3,71; 4,70] 619 (76,8)	401	3,78 [2,86; 4,80] 272 (67,8)	0,97 [0,84; 1,13]; k. A.
körperliches Wohlbefinden ^c	806	6,57 [5,55; 8,38] 530 (65,8)	401	7,43 [5,59; 11,11] 234 (58,4)	0,97 [0,83; 1,14]; k. A.
soziales / familiäres Wohlbefinden ^c	806	7,49 [5,62; 11,11] 473 (58,7)	401	4,90 [3,84; 8,38] 223 (55,6)	0,87 [0,73; 1,02]; k. A.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI] ^a ; 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 (%)	
emotionales Wohlbefinden ^c	806	14,69 [11,07; 18,63] 459 (56,9)	401	14,82 [10,61; 32,99] 181 (45,1)	1,06 [0,89; 1,27]; k. A.
funktionales Wohlbefinden ^c	806	4,63 [3,78; 5,59] 558 (69,2)	401	6,51 [4,70; 9,27] 229 (57,1)	1,15 [0,98; 1,35]; k. A.
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	803	0,56 [0,43; 0,70] 781 (97,3)	398	0,76 [0,53; 0,92] 373 (93,7)	1,14 [1,00; 1,29]; k. A.
SUEs	803	35,06 [31,34; 41,92] 295 (36,7)	398	35,25 [28,19; n. b.] 100 (25,1)	0,84 [0,67; 1,07]; k. A.
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	803	21,91 [18,46; 25,92] 450 (56,0)	398	24,15 [18,53; 29,47] 146 (36,7)	1,10 [0,91; 1,34]; k. A.
Abbruch wegen UEs	803	n. e. [54,41; n. b.] 115 (14,3)	398	n. e. 29 (7,3)	1,40 [0,92; 2,12]; k. A.
Arthralgie (PT, UEs)	803	57,20 [45,17; n. b.] 158 (19,7)	398	n. e. 33 (8,3)	1,74 [1,19; 2,54]; k. A.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	803	n. e. 52 (6,5)	398	n. e. 1 (0,3)	23,84 [3,29; 172,53]; k. A.
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	803	37,16 [30,42; 47,80] 326 (40,6)	398	n. e. 93 (23,4)	1,54 [1,22; 1,94]; k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	803	n. e. [58,91; n. b.] 67 (8,3)	398	n. e. [35,48; n. b.] 46 (11,6)	0,38 [0,25; 0,57]; k. A.
Hypothyreose (PT, UEs)	803	n. e. 59 (7,3)	398	n. e. 5 (1,3)	4,43 [1,77; 11,09]; k. A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	803	n. e. [53,09; n. b.] 76 (9,5)	398	n. e. 9 (2,3)	2,29 [1,13; 4,64]; k. A.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI] ^a ; 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 (%)	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	803	n. e. [59,37; n. b.] 60 (7,5)	398	n. e. 6 (1,5)	2,82 [1,20; 6,61]; k. A.

a. HR und KI: 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), Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)
 b. Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte
 c. Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte
 ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PSA: Prostataspezifisches Antigen; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT			Placebo + ADT			Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT Effekt [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung MW (SD)	
SPARTAN							
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^a						

a. Der pU legt in Modul 4 A seines Dossiers keine Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen vor.
 ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Daten können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials zunächst für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Endpunktspezifisch wird gegebenenfalls unter Berücksichtigung des

1. Datenschnitts dennoch von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Diese Einschätzung des Zusatznutzens weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Symptomatische Progression

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

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

Für den Endpunkt symptomatische Progression zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. In der Gesamtschau mit den Ergebnissen aus dem 1. Datenschnitt vom 19.05.2017 (siehe auch Abschnitt 2.4.3 der Erstbewertung von Apalutamid) wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Die gewählte Operationalisierung dieses Endpunkts ist allerdings nicht geeignet, die Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen. Die Verknüpfung der Symptomatik mit der Initiierung einer systemischen Therapie, wie in der Studie erfolgt, ist unzureichend, um die Ereignisse der symptomatischen Progression hinreichend sensitiv zu erfassen. Es ist davon auszugehen, dass in der Studie SPARTAN symptomatische Progressionen der Erkrankung aufgetreten sind, die nicht zu einem Wechsel der systemischen Krebstherapie geführt haben. Patienten mit einer symptomatischen Progression der Erkrankung, die sich gegen eine neue systemische Therapie, aber für eine

supportive, symptomlindernde Therapie (z. B. Eskalation bzw. Einleitung einer Schmerztherapie mit Opioiden) entscheiden, werden dadurch nicht erfasst. Es ist unklar, ob und wie sich die Effektschätzung ändern würde, wenn die Ereignisse der Progression, die nicht an die systemische Therapie verknüpft sind, miterfasst worden wären (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.2 der Erstbewertung von Apalutamid). Aus diesem Grund kann das Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt symptomatische Progression nicht quantifiziert werden.

Der pU leitet ebenfalls einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem FACT-P, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

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

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

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Arthralgie (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Erkrankungen des Nervensystems (Systemorganklasse [SOC], UEs), Hypothyreose (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)

Für die Endpunkte Arthralgie (PT, UEs), Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs), Hypothyreose (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) zeigt sich jeweils ein

statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesen Endpunkten zwar darstellt, aber aus diesen keinen geringeren oder höheren Schaden ableitet

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Schwere UEs (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3]):

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Aufgrund der Größe des Effekts wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Ergebnissicherheit angenommen. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT abgeleitet.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu diesem Endpunkt zwar darstellt, aber keinen geringeren oder höheren Schaden ableitet.

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

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

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

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung wird folgender potenzieller Effektmodifikator betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre)

Dieses Merkmal war für die Endpunkte Gesamtüberleben und MFS vordefiniert.

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 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

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

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
SPARTAN						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65 Jahre	106	n. e. 16 (15,1)	43	n. e. [39,26; n. b.] 14 (32,6)	0,31 [0,15; 0,65]	k. A.
≥ 65 bis < 75 Jahre	307	66,10 [65,05; n. b.] 98 (31,9)	169	67,38 [58,61; n. b.] 51 (30,2)	1,00 [0,71; 1,41]	k. A.
≥ 75 Jahre	393	57,82 [53,06; 61,96] 147 (37,4)	189	49,94 [45,21; 59,89] 84 (44,4)	0,76 [0,58; 0,996]	k. A.
Gesamt					Interaktion:	0,0202 ^b
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja vs. nein), Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)						
b. Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm						
c. eigene Berechnung mittels Metaanalyse						
ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PSA: prostataspezifisches Antigen; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten < 65 Jahre sowie für Patienten ≥ 75 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT. Für Patienten der Subgruppe ≥ 65 bis < 75 Jahre besteht dagegen

kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, wobei die Effektschätzung am Nulleffekt liegt. Da sich das Ergebnis der Subgruppenanalyse im mittleren Altersstratum deutlich von den Ergebnissen der Subgruppen < 65 Jahre und ≥ 75 Jahre unterscheidet, wird das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse als nicht sinnvoll interpretierbar angesehen.

Diese Einschätzung entspricht dem Vorgehen des pU.

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 [25].

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 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

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

Bei den spezifischen UEs Arthralgie, Erkrankungen des Nervensystems, und Hypothyreose handelt es sich jeweils um Endpunkte der Kategorie nicht schwere / nicht schwerwiegende Nebenwirkungen, da die in diese Endpunkte eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	66,10 vs. 58,68 HR: 0,77 [0,63; 0,94]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI ₀ < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
symptomatische Progression	n. e. vs. n. e. HR: 0,58 [0,45; 0,75]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar ^c
skelettbezogene Ereignisse (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens)	n. e. vs. n. e. HR: 0,64 [0,41; 0,99]; k. A.	
Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie	n. e. vs. n. e. HR: 0,60 [0,42; 0,85]; k. A.	
klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie	n. e. vs. n. e. HR: 0,62 [0,39; 0,97]; k. A.	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P-Gesamtscore		
Verschlechterung	6,60 vs. 8,38 HR: 1,04 [0,89; 1,22]; k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	35,06 vs. 35,25 HR: 0,84 [0,67; 1,07]; k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	21,91 vs. 24,15 HR: 1,10 [0,91; 1,34]; k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 1,40 [0,92; 2,12]; k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Arthralgie (PT, UEs)	57,20 vs. n. e. HR: 1,74 [1,19; 2,54]; HR ^d : 0,57 [0,39; 0,84]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 23,84 [3,29; 172,53]; HR ^d : 0,04 [0,01; 0,30]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	37,16 vs. n. e. HR: 1,54 [1,22; 1,94] HR ^d : 0,65 [0,52; 0,82] k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	n. e. vs. n. e. HR: 0,38 [0,25; 0,57]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko $\geq 5\%$ geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hypothyreose (PT, UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,43 [1,77; 11,09]; HR ^d : 0,23 [0,09; 0,56]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,29 [1,13; 4,64]; HR ^d : 0,44 [0,22; 0,88]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,82 [1,20; 6,61]; HR ^d : 0,35 [0,15; 0,83]; k. A. Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c. Die Operationalisierung dieses Endpunkts ist nicht geeignet, die Ereignisse der Schmerzprogression oder Progression anderer krankheitsbezogener Symptome umfassend zu erfassen. Es ist unklar, wie sich die potenziell nicht erfassten Ereignisse auf das Ausmaß des Zusatznutzens auswirken.</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ■ Symptomatische Progression: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^a ■ Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ■ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SUEs): jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Arthralgie, Erkrankungen des Nervensystems: jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ■ Hypothyreose: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
a. Es ist fraglich, ob der Endpunkt tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist, oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. ADT: Androgendeprivationstherapie; SUEs: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigt sich auf der Seite der positiven Effekte ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Morbidität sowie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Darüber hinaus zeigt sich 1 Anhaltspunkt für einen weiteren positiven Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Erkrankungen der Nieren und Harnwege tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich.

Demgegenüber stehen ein Hinweis und mehrere Anhaltspunkte für negative Effekte mit teils erheblichem und beträchtlichem Ausmaß in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Insgesamt stellen jedoch die negativen Effekte die positiven Effekte nicht infrage.

In der Gesamtschau ergibt sich für Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von

Apalutamid + ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen + ADT.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

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

3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des Prostatakarzinoms nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation definiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Apalutamid indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen [20].

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation über 2 verschiedene Herleitungswege und weist somit eine Spanne für diese aus. Dabei basiert die Anzahl der Untergrenze unter anderem auf Daten des Registers UroCloud und die der Obergrenze auf Anteilswerten aus verschiedenen Publikationen.

Herleitungsweg 1: Ermittlung der Zielpopulation mit Daten des Registers UroCloud

Der pU leitet die Zielpopulation über mehrere Schritte ab:

Schritt 1) inzidente Patienten mit Prostatakarzinom

Zunächst bestimmt der pU die Inzidenz des Prostatakarzinoms für das Jahr 2020 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10] C61). Dafür entnimmt er die Fallzahlen der neu erkrankten Patienten der Jahre 2011 bis 2016 des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) [26] und berechnet für diesen Zeitraum einen Mittelwert von 61 139 Patienten mit Erstdiagnose Prostatakarzinom. Dieser Mittelwert stellt laut pU die Inzidenz für das Jahr 2020 und die Grundlage für seine weiteren Berechnungen dar.

Schritt 2) Patienten, die innerhalb eines Jahres neu in das Krankheitsstadium des nmCRPC eintreten und ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen

Der pU zieht eine Datenbankabfrage des Registers UroCloud heran [27]. Laut Website verwenden 40 Kliniken und 300 dokumentierende Ärztinnen, Ärzte und Assistenzpersonal dieses Register für die Dokumentation urologischer Erkrankungen. Zum Datenstand 30.06.2018 enthält das Register laut pU rund 17 000 dokumentierte Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom.

Der pU diskutiert die Repräsentativität des Registers unter anderem im Abgleich mit Angaben des Tumorregisters München und Tumorregisters Münster. Er gibt u. a. an, dass im UroCloud-Register kleinere Tumore eher überrepräsentiert und gleichzeitig vermehrt schlechter differenzierte Tumore enthalten sind (Gleason-Score 7 bis 10). Zusammenfassend geht er jedoch davon aus, dass die Patientencharakteristika des UroCloud-Registers in guter Übereinstimmung mit denen der Tumorregister München und Münster stehen.

Der pU bestimmt für 2 Patientengruppen die Anzahl der Patienten jeweils für die Jahre 2010 bis 2017 aus dem UroCloud-Register wie folgt:

- Patientengruppe 1: Patienten mit der Primärdiagnose Prostatakarzinom
Der pU zieht die Anzahl der Patienten heran, die pro Jahr als neu diagnostiziert mit Prostatakarzinom in die Datenbank eingehen.
- Patientengruppe 2: Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko
Der pU entnimmt die Anzahl der Patienten aus der Datenbank, die pro Jahr neu in das Krankheitsstadium des nmCRPC mit hohem Risiko eintreten.

Dabei wird das Kriterium einer Kastrationsresistenz über 2 Wege aus der Datenbank ermittelt: Zum einen über eine explizite Dokumentation einer solchen und / oder zum anderen über einen Anstieg des PSA unter Hormontherapie bei 2 oder 3 aufeinanderfolgenden Messungen.

Das Kriterium eines hohen Risikos für die Entwicklung von Metastasen wird über eine zeitliche Betrachtung der PSA-Werte erfasst. Ein hohes Risiko liegt vor, wenn die Verdopplungszeit des PSA ≤ 10 Monate beträgt. Die Anzahl der Patienten mit einem hohen Risiko, die somit in der Datenbank ausgewiesen werden, passt der pU anschließend an: Neben der Patientengruppe mit einem niedrigen Risiko greift die Datenbank diejenigen Patienten mit einer unzureichenden Erfassung der PSA-Werte in einer weiteren Gruppe mit unbekanntem Risiko auf. Der pU ordnet die darin enthaltenen Patienten nachträglich der Gruppe mit hohem oder niedrigem Risiko zu. Er nimmt dabei dasselbe Verhältnis an, wie es zwischen den Gruppen mit hohem und niedrigem Risiko in der Datenbank vorliegt.

Der pU bildet für die gewonnenen Anzahlen der Patientengruppen 1 und 2 jeweils einen Mittelwert für die Zeitspanne 2010 bis 2017. Den Mittelwert der Patientengruppe 2 stellt er in das Verhältnis zu dem der Patientengruppe 1 und schätzt somit einen Anteil von 1,58 %

Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko an allen neu diagnostizierten Patienten mit Prostatakarzinom.

Diesen Anteil überträgt der pU auf die geschätzten 61 139 neu diagnostizierten Patienten mit Prostatakarzinom im Jahr 2020 aus Schritt 1. Somit erhält er eine Anzahl von 966 Patienten, die im Jahr 2020 neu in das Stadium des nmCRPC eintreten und ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Der pU diskutiert, dass diese Anzahl aufgrund der schwächeren Rekrutierung in der Aufbauphase des Registers UroCloud und des demografischen Wandels die Grundlage eines unteren Wertes einer Spanne für die Zielpopulation bildet.

Schritt 3) Anzahl der Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen im Jahr 2020

Der pU schätzt aus der Anzahl der Patienten, die innerhalb eines Jahres neu in das relevante Stadium eintreten, eine prävalente Anzahl für das Jahr 2020.

Dazu multipliziert er die Anzahl von 966 Patienten aus Schritt 2 mit der Krankheitsdauer des Stadiums des nmCRPC mit hohem Risiko. Diese Krankheitsdauer ermittelt er über die Dauer des medianen metastasenfrenen Überlebens der Kontrollarme aus den Zulassungsstudien von Apalutamid (SPARTAN-Studie) und Enzalutamid (PROSPA-Studie) für die hier zu betrachtende Indikation [10,28]. Er bildet einen Mittelwert von 1,29 Jahren und schätzt somit 1246 prävalente Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Herleitungsweg 2: Ermittlung der Zielpopulation mit Anteilswerten aus Publikationen

Der pU leitet die Zielpopulation über mehrere Schritte ab:

Schritt 1) prävalente Patienten mit Prostatakarzinom

Zunächst bestimmt der pU die Prävalenz des Prostatakarzinoms (ICD-10 C61) für das Jahr 2020. Dafür entnimmt er die Fallzahlen zur 10-Jahres-Pävalenz der Jahre 2011 bis 2016 des ZfKD [26] und berechnet für diesen Zeitraum einen Mittelwert von 504 359 Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom. Dieser Mittelwert stellt laut pU die Prävalenz für das Jahr 2020 und die Grundlage für seine weiteren Berechnungen dar.

Schritt 2) Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC)

Für den Anteil der Patienten mit CRPC an der Patientenpopulation mit Prostatakarzinom zieht der pU ein Abstract von Morgan et al. heran [29]. Die Autoren berichten von 8678 Patienten mit Prostatakrebs, die über Patientendaten aus der Primärversorgung im Vereinigten Königreich zwischen den Jahren 2003 und 2007 identifiziert wurden. Die Prävalenz des CRPC innerhalb der Patientenpopulation mit Prostatakarzinom beträgt 15,3 %. Der pU überträgt diesen Anteil auf die Population aus Schritt 1. Somit resultieren 77 167 Patienten mit CRPC.

Schritt 3) Patienten mit nmCRPC

Die Autorinnen und Autoren der Publikation von Sternberg et al. (2013) berichten von einer Befragung von Urologen und Onkologen zwischen Dezember 2009 und Mai 2010 [30]. Dabei wurden Daten von jeweils 10 Patienten mit Prostatakrebs, die aktuell die Praxis konsultierten und eine kurative oder palliative Therapie erhielten, zusammengetragen. Aus Deutschland konnten Daten von 782 Patienten mit Prostatakrebs ausgewertet werden. 347 Patienten wiesen ein CRPC auf, davon wiederum 85,3 % ein metastasiertes Stadium. Im Umkehrschluss bestimmt der pU einen Anteil von 14,7 % der Patienten mit nmCRPC bezogen auf die Patienten mit CRPC.

Der pU berechnet mit diesem Anteil 11 344 Patienten mit nmCRPC.

Schritt 4) Anzahl der Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen im Jahr 2020

Aus dem Abstract Saad et al. (2018) entnimmt der pU den Anteil der Patienten mit nmCRPC, bei denen die Verdopplungszeit des PSA ≤ 10 Monate als Hochrisiko für eine Metastasierung und krankheitsspezifische Mortalität bezeichnet wurde [31]: Die Autorinnen und Autoren berichten von einer retrospektiven Kohortenstudie von 84 479 Patienten mit Prostatakrebs, identifiziert über eine Datenbank im Zeitraum von 2007 bis 2017. Die Herkunft der Patienten ist nicht näher beschrieben. Es wurden 504 Patienten mit nmCRPC ermittelt. Davon lag von 393 Patienten eine auswertbare Verdopplungszeit des PSA vor. Von diesen wiesen 38,2 % ein hohes Risiko auf.

Laut pU ergeben sich demzufolge 4333 Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Zusammenführung der beiden Herleitungswege

Abschließend geht der pU von einem Anteil von 87,6 % GKV-Versicherten an der Bevölkerung in Deutschland aus [32,33], sodass über beide Herleitungswege eine Anzahl von 1091 bis 3796 Patienten in der GKV-Zielpopulation resultiert.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar. Folgende Aspekte sind bei der Herleitung der Zielpopulation kritisch zu sehen:

Herleitungsweg 1: Ermittlung der Zielpopulation mit Daten des Registers UroCloud

zu Schritt 2) Es bleibt offen, ob die Patienten in den spezialisierten Qualitätsnetzwerken und Kompetenzzentren, aus denen die Daten des Registers UroCloud gewonnen werden [34], ausreichend repräsentativ für alle Patienten mit Prostatakarzinom sind. Die gewonnenen Anteile sind daher mit Unsicherheit verbunden.

Das vorherige Dossier im selben Anwendungsgebiet und die dortige Herleitung zur Zielpopulation zu Apalutamid im selben Anwendungsgebiet beruhte ebenfalls auf einer Datenauswertung des Registers UroCloud [18]. Da die hier entnommenen Anzahlen auf demselben Datenstand des UroCloud-Registers wie damals beruhen, kann weiterhin davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko innerhalb des Registers UroCloud eine Unterschätzung darstellen: Aus dem damals einsehbaren Analysebericht des Registers UroCloud wurde eine hohe Anzahl an nicht mehr aktiv dokumentierten Patienten festgestellt [16]. Daher kann von einer Untererfassung der Patienten mit nmCRPC und hohem Risiko im Verhältnis zu den neu diagnostizierten Patienten mit Prostatakarzinom ausgegangen werden.

zu Schritt 3) Im Vergleich zu dem vorherigen Dossier im selben Anwendungsgebiet [18] leitet der pU nun eine prävalente Anzahl für die Zielpopulation her. Dazu zieht er die Dauer des medianen metastasenfremen Überlebens aus den Zulassungsstudien für die Ermittlung der Krankheitsdauer des hier zu betrachtenden Stadiums (nmCRPC und hohes Risiko) heran [10,28]. Das mediane metastasenfreme Überleben wurde in beiden Studien ab dem Zeitpunkt der Randomisierung gemessen. Der Zeitpunkt der Randomisierung fällt jedoch nicht unbedingt mit dem Beginn des Krankheitsstadiums zusammen, da das Krankheitsstadium früher aufgetreten sein könnte. Die Dauer des medianen metastasenfremen Überlebens kann daher nicht oder nur im begrenzten Maße für die Bestimmung der Krankheitsdauer herangezogen werden.

Herleitungsweg 2: Ermittlung der Zielpopulation mit Anteilswerten aus Publikationen

zu Schritt 1) Wie der pU selber erläutert, gibt das Robert Koch-Institut eine absolute 10-Jahres-Überlebensrate von 58 % (56 bis 61 %) an [35]. Daher ist eine höhere Anzahl für die Prävalenz zu erwarten, in der auch Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 10 Jahren eingeschlossen sind.

zu Schritt 2) Da die Daten zum kastrationsresistenten Stadium aus einem Abstract stammen, fehlen detaillierte Angaben zu den Charakteristika und zu den Beobachtungszeiträumen der Studienpopulation [29]. Zudem stammen die Daten aus dem Vereinigten Königreich. Die Übertragbarkeit des Anteils auf die 10-Jahres-Prävalenz in Deutschland aus Schritt 1) ist unsicher.

zu Schritt 3) Die Anteilsgewinnung der Publikation von Sternberg beruht auf Daten von Patienten, die aktuell eine ärztliche Praxis aufsuchen [30]. Der pU diskutiert selbst, dass gegebenenfalls Patientengruppen mit bestimmten Krankheitsstadien häufiger einen Arzt konsultieren. Dies könnte den ermittelten Anteilswert beeinflussen und führt zur Unsicherheit.

zu Schritt 4) Auch die Daten zu den Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko stammen ausschließlich aus einem Abstract [31], sodass der daraus ermittelte Anteilswert ebenfalls mit Unsicherheit verbunden ist.

Zusammenfassung der Bewertung

Für die Anzahl der Patienten der Untergrenze ist von einer Unterschätzung auszugehen. Dies ist insbesondere auf die hohe Anzahl nicht mehr aktiv dokumentierter Patienten im UroCloud-Register zurückzuführen. Die Herleitung der Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen fehlen bei der zugrunde gelegten 10-Jahres-Prävalenz Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 10 Jahren, zum anderen können die Anteilswerte nicht abschließend bewertet werden. Bei Gegenüberstellung der beiden Herleitungswege und Betrachtung der geschätzten breiten Spanne von 1091 bis 3796 Patienten in der GKV-Zielpopulation kann die Anzahl der Patienten mit der vom pU herangezogenen Datenlage im oberen Bereich dieser Spanne und darüber hinaus erwartet werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU gibt an, neben den veröffentlichten Daten des ZfKD keine weiterführenden relevanten Referenzen in einer orientierenden Recherche identifiziert zu haben. Er beschreibt, dass er aus diesem Grund den Mittelwert der Inzidenz und Prävalenz der Zeitspanne 2011 bis 2016 für die nächsten 5 Jahre annimmt.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

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

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

Apalutamid wird gemäß Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem Gonadotropin freisetzenden Hormonanalogen (GnRHa) verabreicht [20]. Die Kosten für Apalutamid werden daher in der Kombination mit einer medikamentösen Kastration bewertet.

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

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation.

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [20,36-40].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [20,36-40].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Apalutamid und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Arzneimittelkosten für Apalutamid mit 50 952,96 € pro Jahr und pro Patient. Für die zuzüglich anfallenden Arzneimittelkosten der Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem GnRHa weist er 1283,62 € (Leuprorelin) bis 2125,12 € (Degarelix) aus. Insgesamt fallen so Jahrestherapiekosten in Höhe von 52 236,58 € bis 53 078,08 € pro Jahr und pro Patient für eine Therapie mit Apalutamid an. Diese entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT gibt der pU für medikamentöse Therapieoptionen Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1283,62 € bis 2125,12 € an. Diese entsprechen ebenfalls ausschließlich den Arzneimittelkosten.

Alle Angaben zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Apalutamid als seit Anfang 2019 in Deutschland zugelassenes Arzneimittel mittlerweile den überwiegenden Versorgungsanteil in dieser Indikation ausmacht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Für die Anzahl der Patienten der Untergrenze ist von einer Unterschätzung auszugehen. Dies ist insbesondere auf die hohe Anzahl nicht mehr aktiv dokumentierter Patienten im Register UroCloud zurückzuführen. Die Herleitung der Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet. Zum

einen fehlen bei der zugrunde gelegten 10-Jahres-Prävalenz Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 10 Jahren, zum anderen können die Anteilswerte zur weiteren Eingrenzung auf die Zielpopulation nicht abschließend bewertet werden. Bei Gegenüberstellung der beiden Herleitungswege und Betrachtung der geschätzten breiten Spanne von 1091 bis 3796 Patienten in der GKV-Zielpopulation kann die Anzahl der Patienten mit der vom pU herangezogenen Datenlage im oberen Bereich dieser Spanne und darüber hinaus erwartet werden.

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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

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

Tabelle 21: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten	Kommentar
Apalutamid	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	1091 bis 3796 ^a	Für die Anzahl der Patienten der Untergrenze ist von einer Unterschätzung auszugehen. Dies ist insbesondere auf die hohe Anzahl nicht mehr aktiv dokumentierter Patienten im Register UroCloud zurückzuführen. Die Herleitung der Obergrenze ist mit Unsicherheiten behaftet. Zum einen fehlen bei der zugrunde gelegten 10-Jahres-Prävalenz Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 10 Jahren, zum anderen können die Anteilswerte zur weiteren Eingrenzung auf die Zielpopulation nicht abschließend bewertet werden. Die Anzahl der Patienten kann daher im oberen Bereich der Spanne und darüber hinaus erwartet werden.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Apalutamid ^b + konventionelle ADT ^d	erwachsene Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	52 236,58–53 078,08 ^c	Die Jahrestherapiekosten sind sowohl für Apalutamid als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie plausibel.
abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT ^d		1283,62–2125,12 ^c	
<p>a. Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten. b. Apalutamid wird entsprechend der Fachinformation bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, unter Fortführung einer medikamentösen Kastration mit einem GnRHa verabreicht. c. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU d. Die konventionelle ADT wird für die Berechnungen der Kosten in Form einer medikamentösen Therapie mit einem GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten dargestellt.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; GnRHa: Gonadotropin freisetzendes Hormonanalogon; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Behandlung mit Apalutamid sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms initiiert und überwacht werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 240 mg (vier 60 mg Tabletten) oral als tägliche Einmalgabe. 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-Hormonanalogon (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 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 Cytocrom 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,

Hypertriglyzeridämie 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.“

5 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apalutamid; vom 1. August 2019 [online]. [Zugriff: 11.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6206/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_ZD.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apalutamid; vom 20. Februar 2020 [online]. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4166/2020-02-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437.pdf.
3. 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>.
4. Janssen Pharmaceutical. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 06.12.2016 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-163123>.
5. Aragon Pharmaceuticals. A study of apalutamide (ARN-509) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (SPARTAN): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.05.2019 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946204>.
6. Aragon Pharmaceuticals. Eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III zu ARN-509 bei Männern mit nicht metastasierendem (M0) kastrationsresistentem Prostatakrebs [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00006457>.
7. Aragon Pharmaceuticals. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004322-24.
8. Aragon Pharmaceuticals. A study of apalutamide (ARN-509) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (SPARTAN): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.05.2019 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01946204>.

9. Janssen Research & Development. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN- 509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer; study ARN-509-003; synopsis [online]. In: Arzneimittelinformationssystem. 19.05.2017 [Zugriff: 10.06.2020]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2714672-1-0-8D6A36-20190730165816.pdf>.
10. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(15): 1408-1418.
11. Small EJ, Saad F, Hadaschik BA, Graff JN, Mainwaring PN, McQuarrie K et al. Patient reported outcomes (PROS) in SPARTAN, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo plus ADT in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Urol* 2018; 199(4 S): e703-e704.
12. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(10): 1404-1416.
13. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(11): 1813-1820.
14. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. Relationship between metastasis-free survival and overall survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 18(2): e180-e189.
15. Scott LJ. Apalutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a profile of its use. *Drugs and Therapy Perspectives* 2020; 36(3): 97-105.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-09 [online]. 29.04.2019 [Zugriff: 02.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 762). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-09_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom): Addendum zum Auftrag A19-09; Auftrag A19-51 [online]. 11.07.2019 [Zugriff: 05.08.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 793). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-51_Apalutamid_Addendum-zum-Auftrag-A19-09_V1-0.pdf.

18. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 21.01.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/437/#dossier>.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apalutamid; vom 01. August 2019 [online]. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5911/2019-08-01_AM-RL-XII_Apalutamid_D-437_TrG.pdf.
20. Janssen. Erleada 60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 01.2020 [Zugriff: 18.05.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
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]. [Zugriff: 06.09.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf.
22. DocCheck Research. Marktforschung zum Therapieverhalten bei nicht-fernmastasierten HSPC-Patienten. 21.01.2020. 2020.
23. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
25. 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.
26. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 18.10.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
27. Docxcellence. Epidemiologische Kennzahlen von ausgewählten Patienten mit Prostatakarzinom. Datenbestand: 30.06.2018. Auswertung vom 21.11.2018. 2018.
28. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465-2474.
29. Morgan C, McEwan P, Chamberlain G, Cabrera C, Parry D. Castration-resistant prostate cancer (CRPC): a UK epidemiology study. Value Health 2010; 13(3): PA26.

30. Sternberg CN, Baskin-Bey ES, Watson M, Worsfold A, Rider A, Tombal B. Treatment patterns and characteristics of European patients with castration-resistant prostate cancer. *BMC Urol* 2013; 13: 58.
31. Saad F, Mehra M, Small EJ, Lawson J, Dasgupta A, Hadaschik BA et al. PD10-04 a population-based study of the association of prostate-specific antigen doubling time (PSADT) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) In nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS). *J Urol* 2018; 199(4S): e229.
32. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. Stand: 8. Januar 2020 [online]. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
33. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019 [online]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
34. Docxcellence. UroCloud Informationen [online]. [Zugriff: 05.03.2020]. URL: <https://www.urocloud.de/>.
35. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (Ed). Krebs in Deutschland für 2015/2016. Berlin: RKI; 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?blob=publicationFile.
36. Medipha Santé. Fachinformation Pamorelin LA 22,5 mg. Stand: Juli 2019 [online]. [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
37. Ratiopharm. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat. Stand: Juni 2018 [online]. [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
38. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 10,8 mg. Stand: April 2015 [online]. [Zugriff: 13.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
39. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat. Stand: Juni 2015 [online]. [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
40. Ferring Arzneimittel. Fachinformation FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand: Oktober 2014 [online]. [Zugriff: 22.01.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
41. Orel O, Hartmann H, Hannink A, Templin C, Jensen A, Eisele L. Metastasis-free survival as surrogate for overall survival in patients with non-metastatic prostate cancer. Manuscript 2020.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

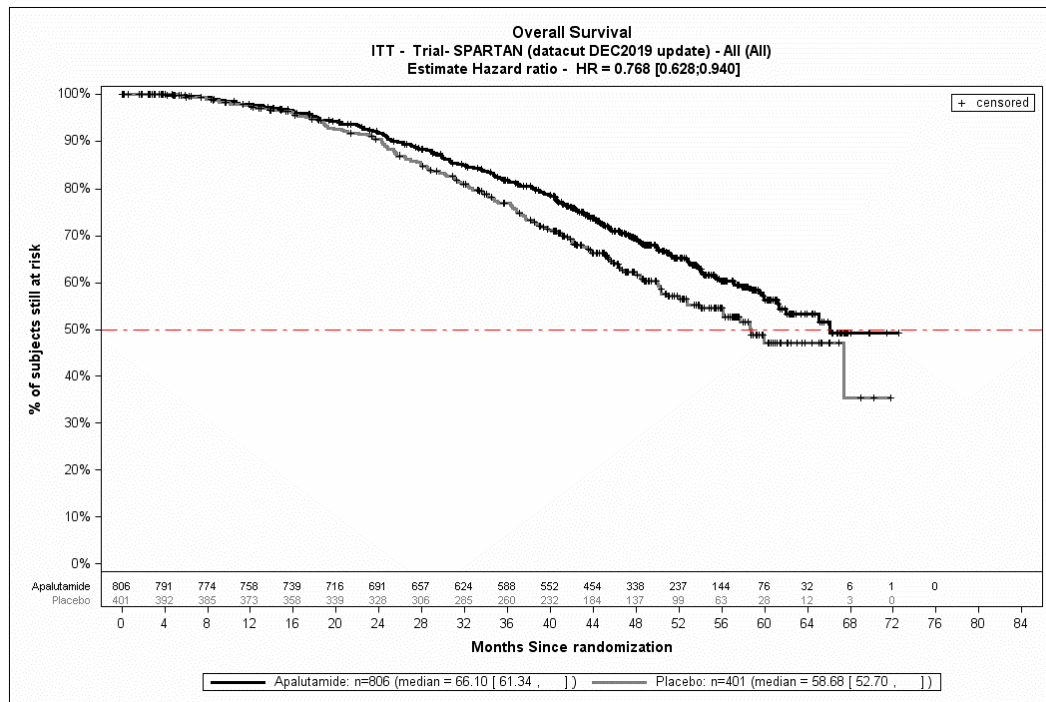


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

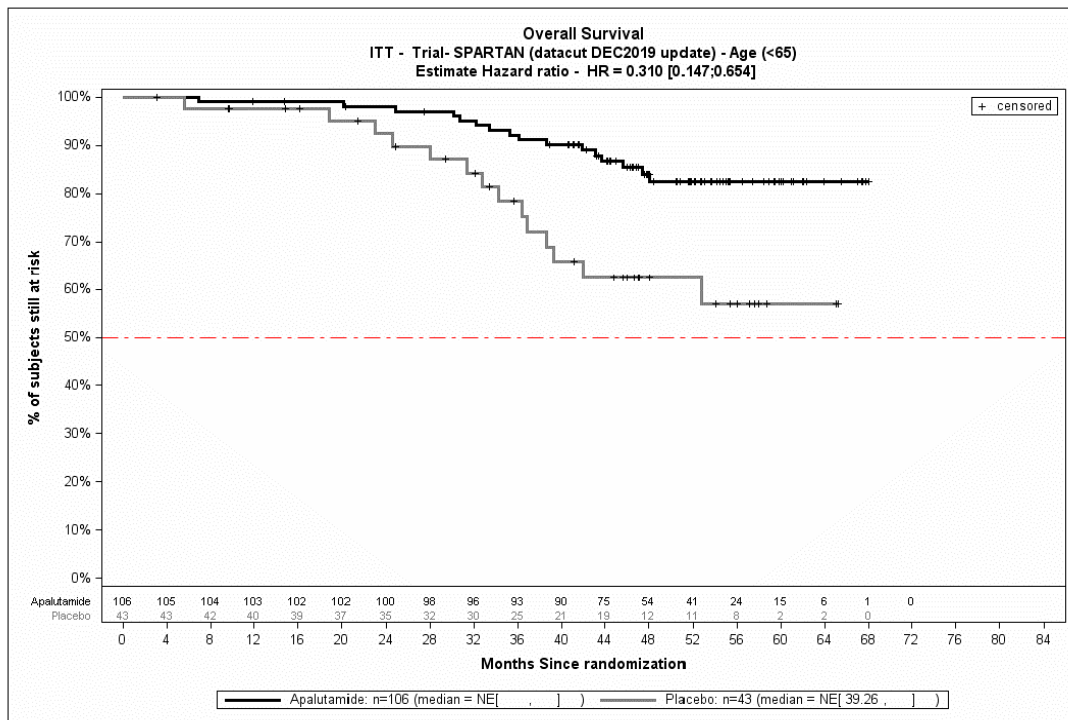


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben, Subgruppe Alter, Kategorie < 65 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

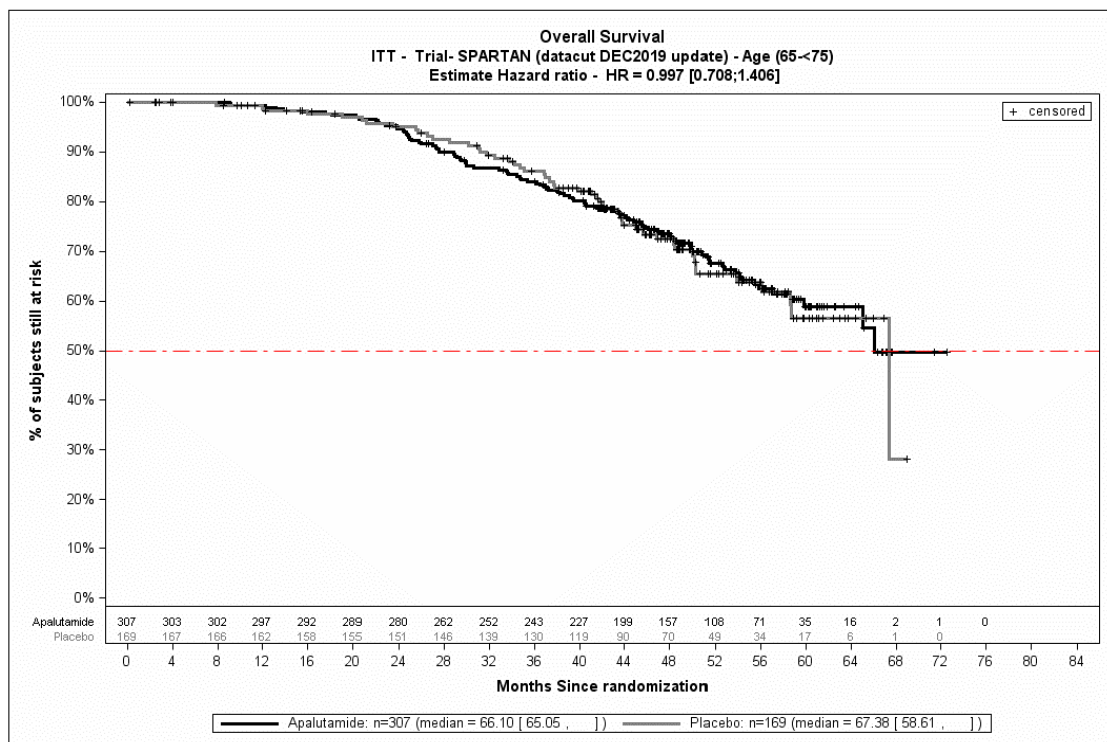


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben, Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 65 bis < 75 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

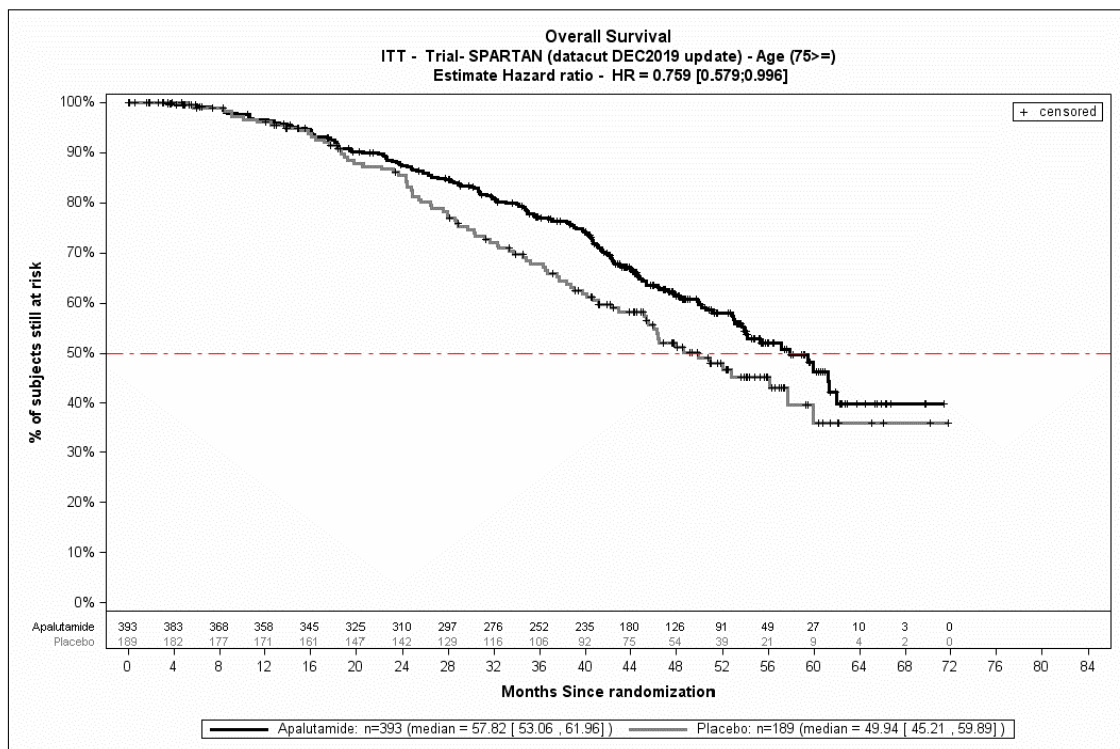


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben, Subgruppe Alter, Kategorie ≥ 75 Jahre – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

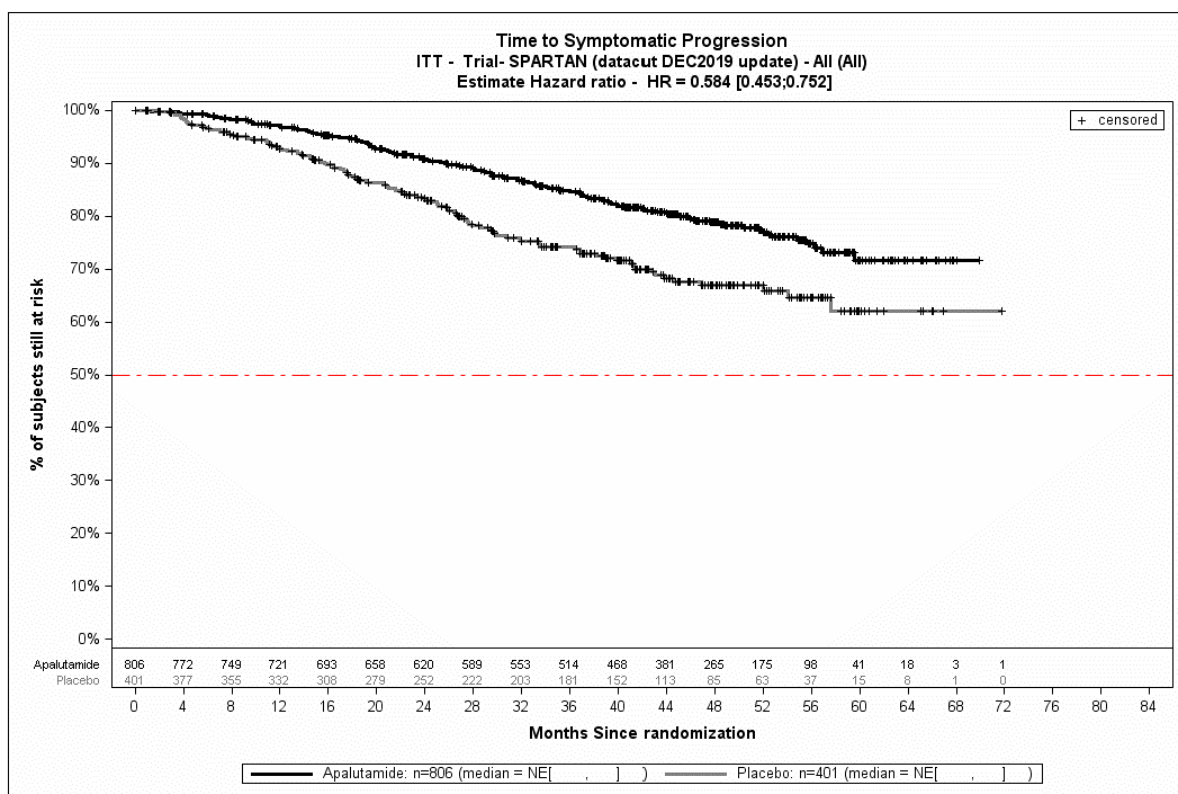


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für symptomatische Progression – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

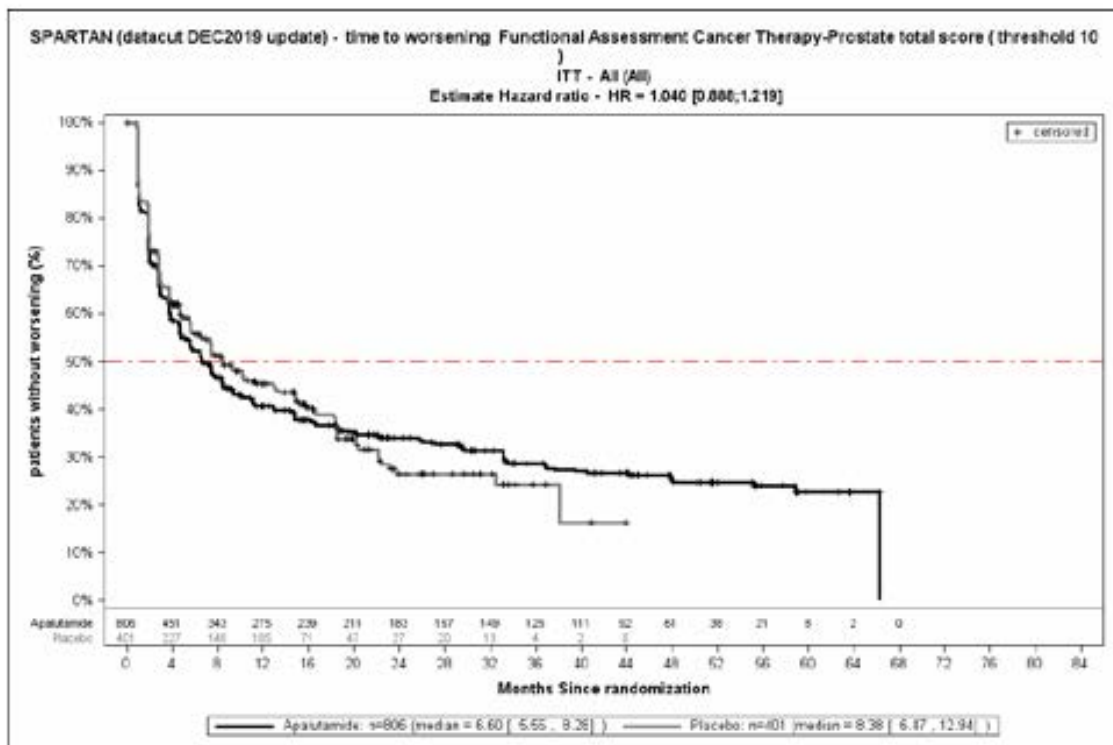


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore); Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

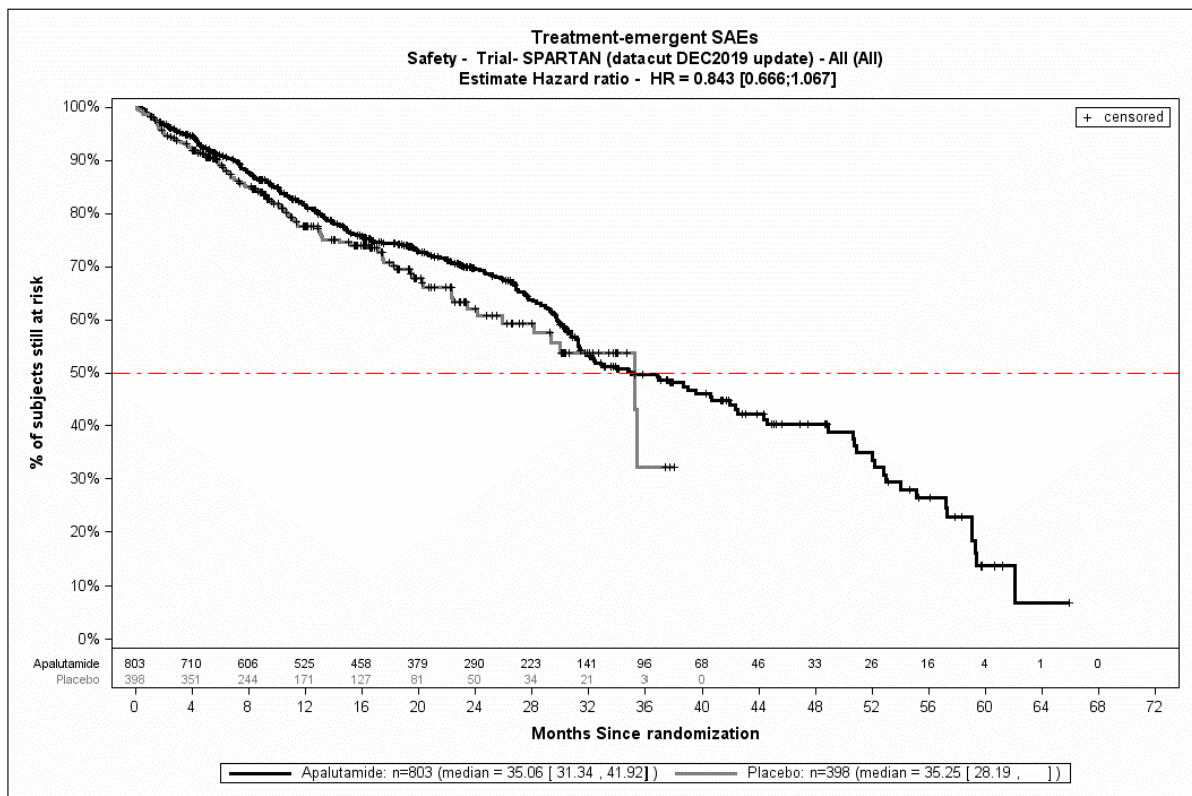


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

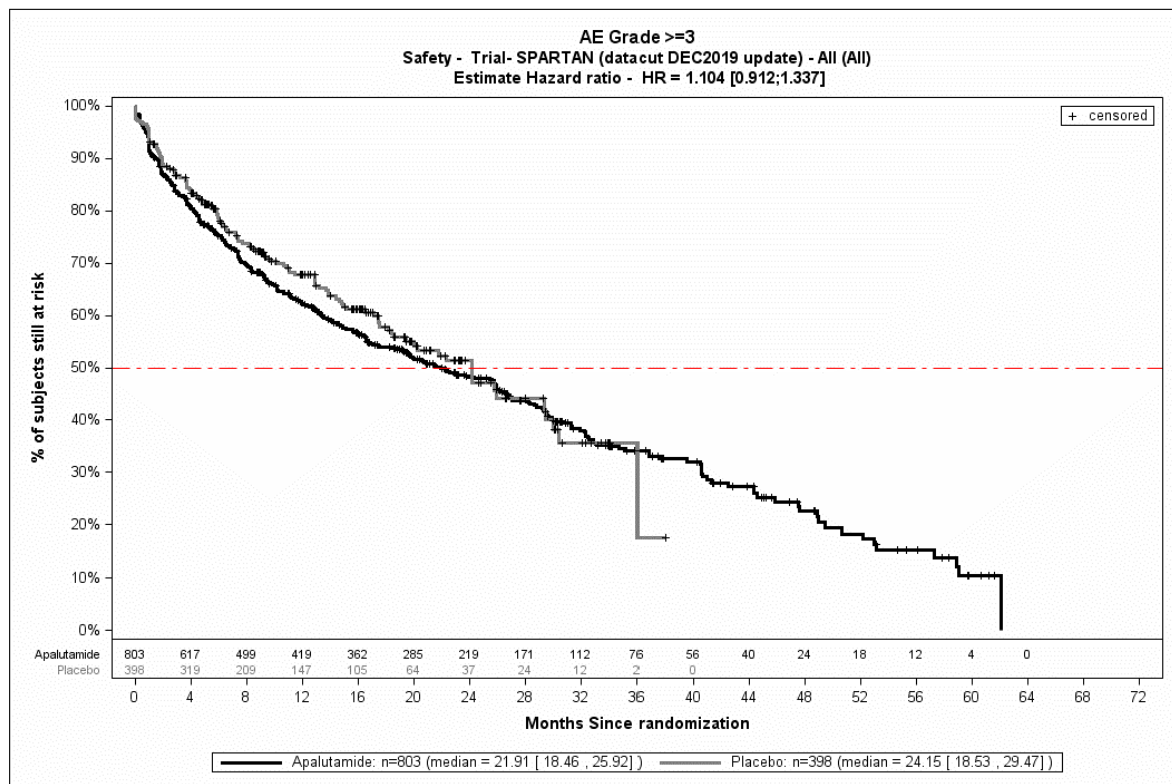


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

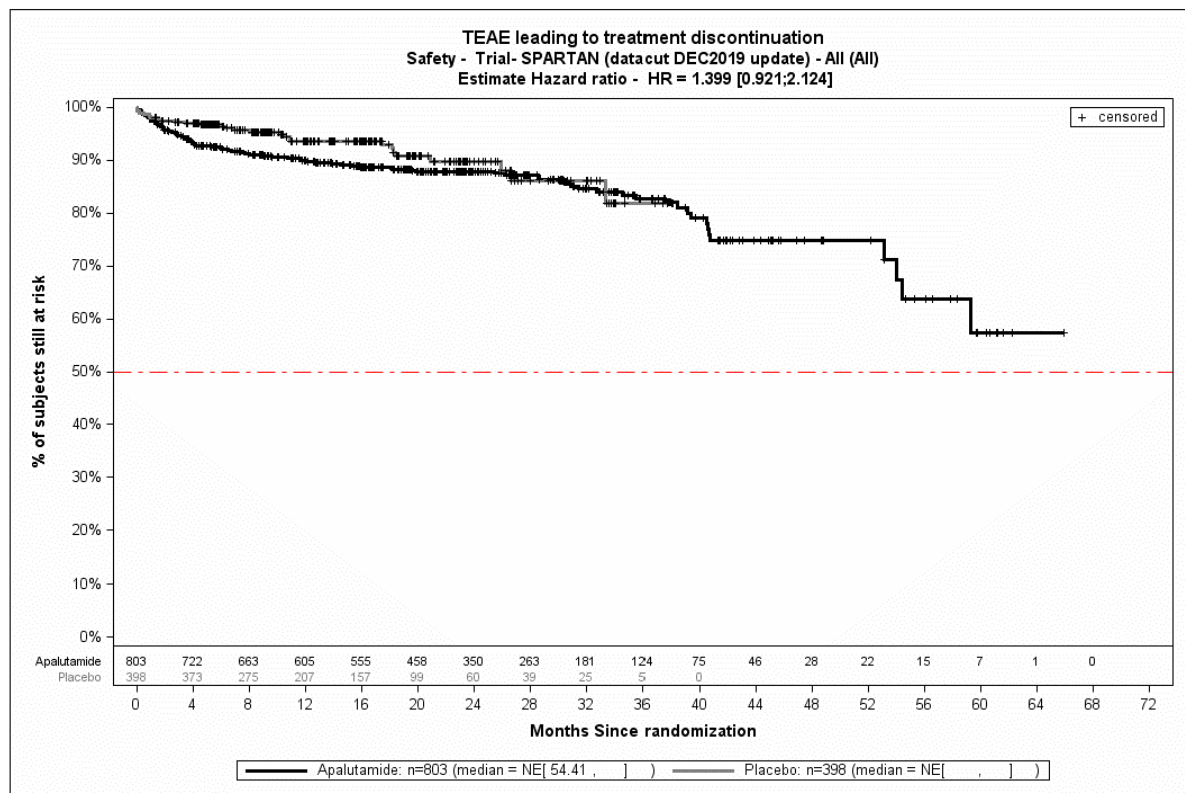


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

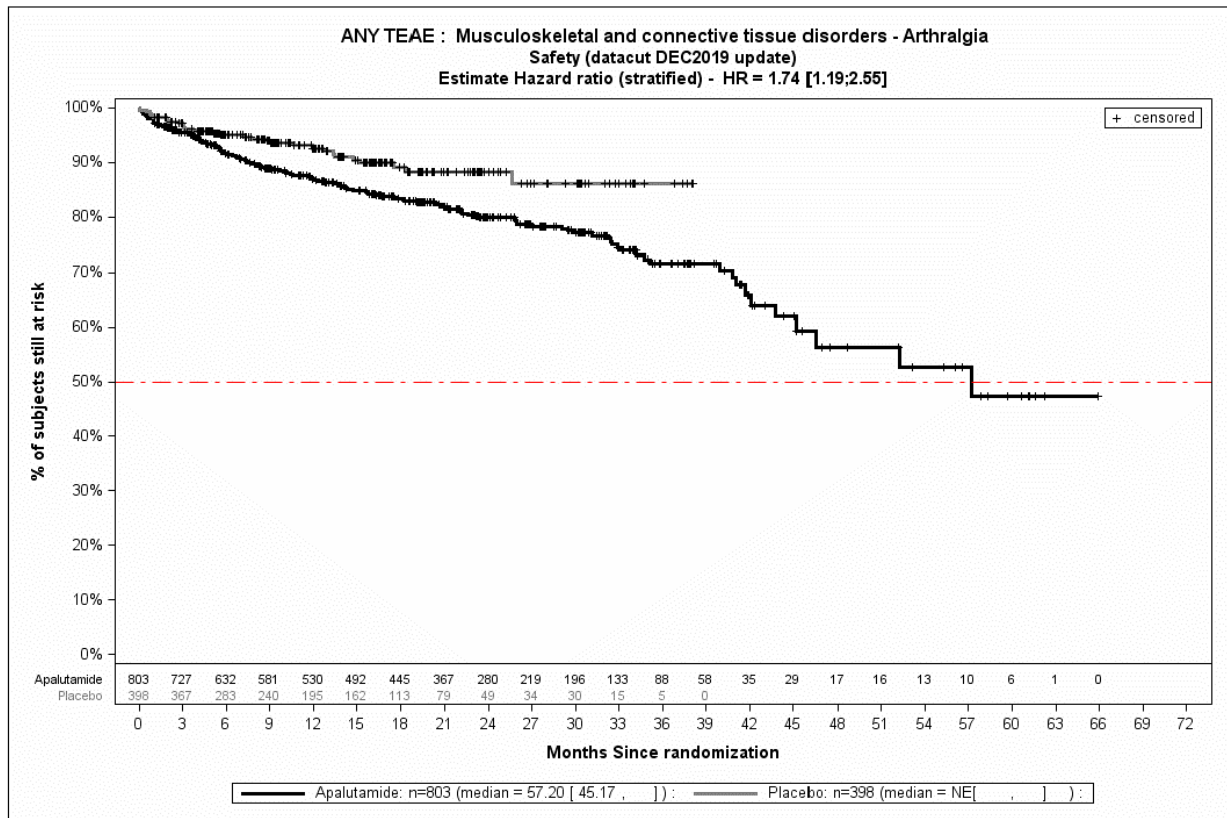


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Arthralgie (PT, UE) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

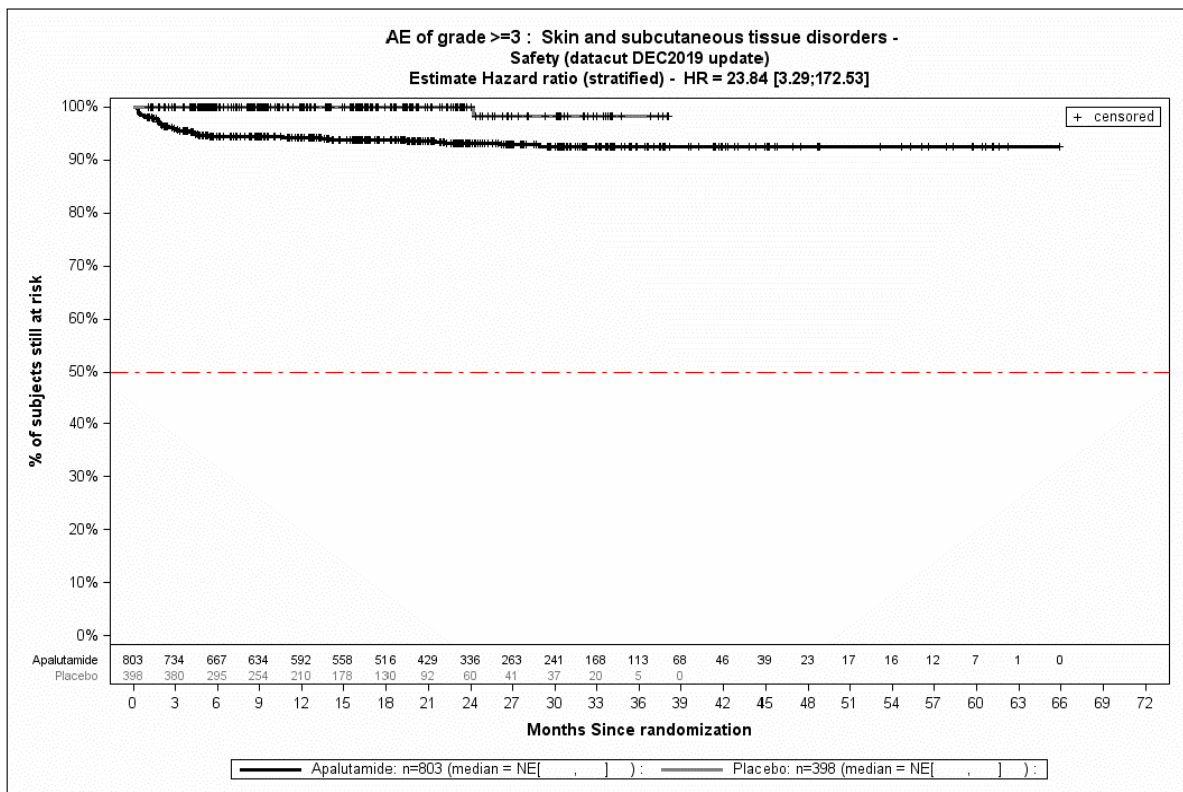


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

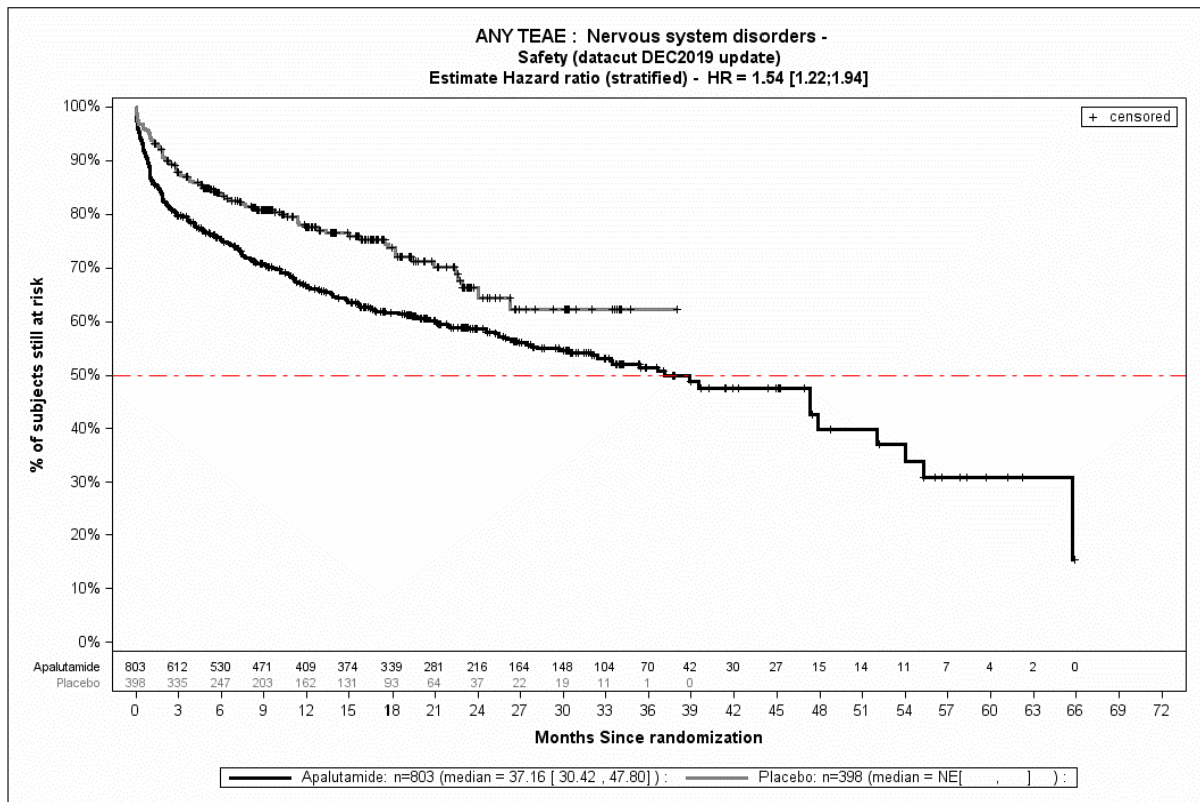


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

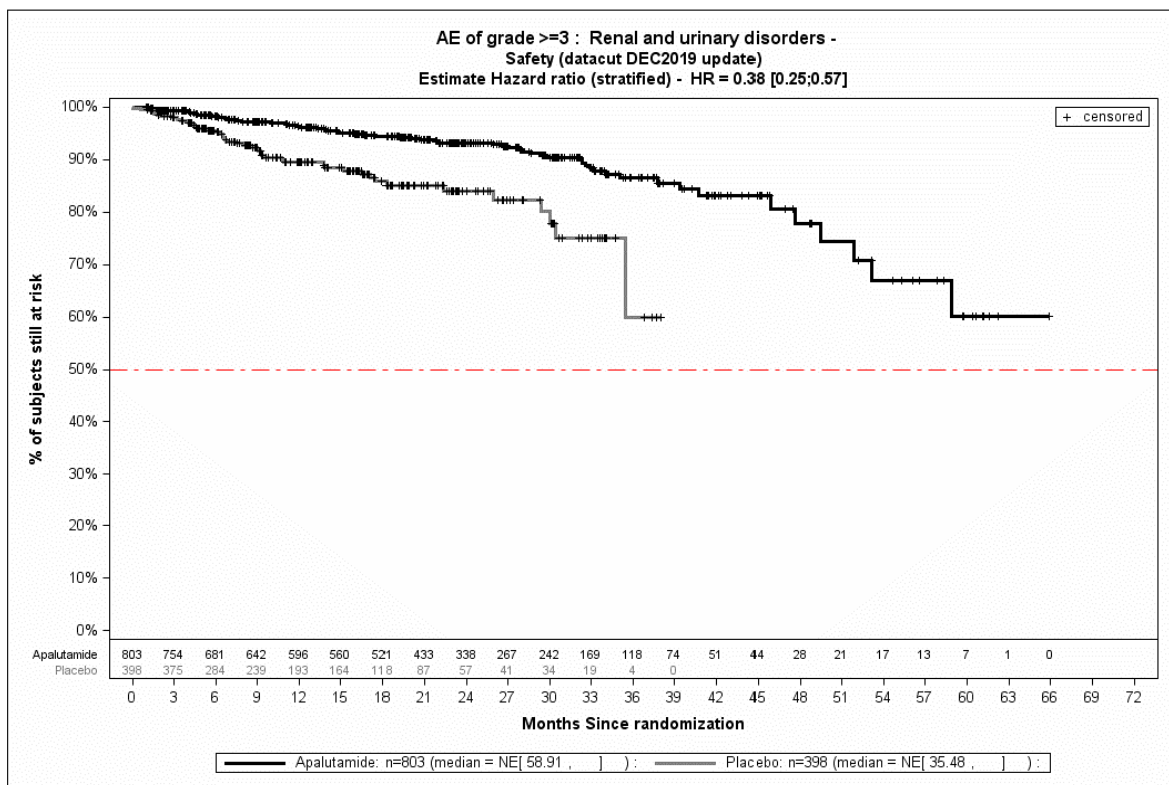


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

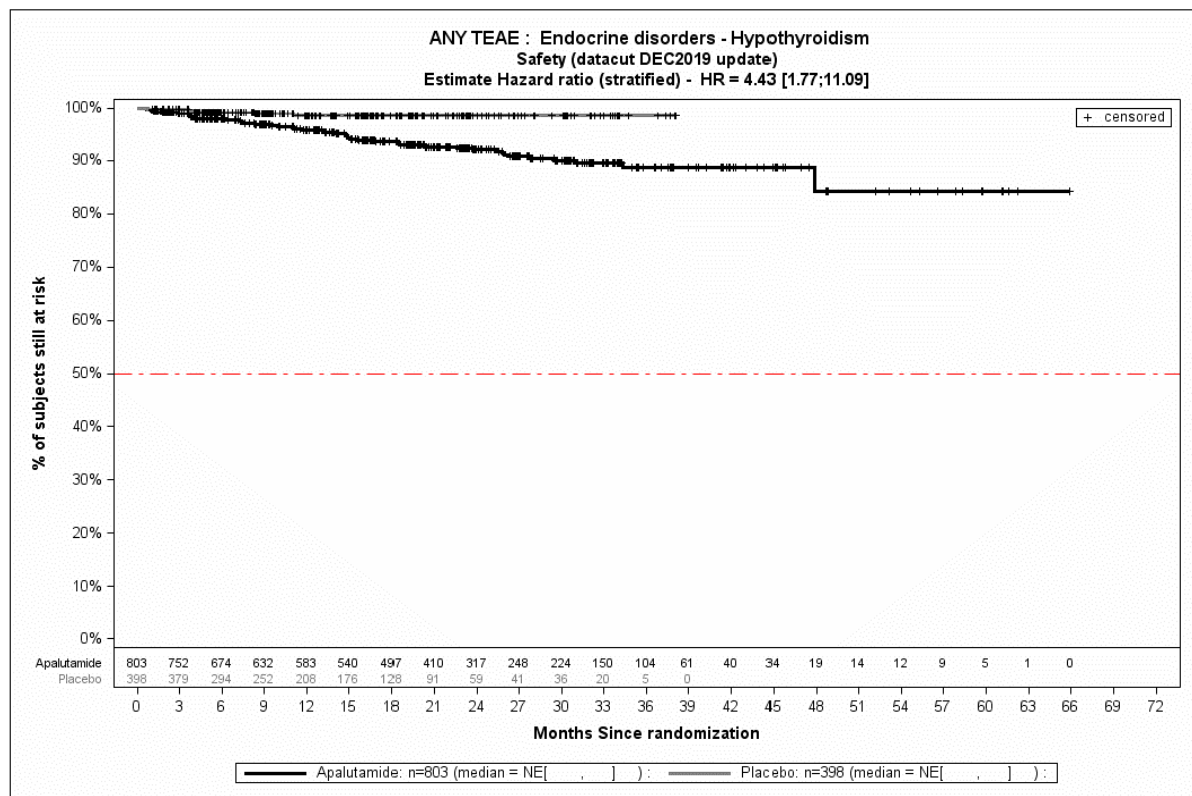


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Hypothyreose (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

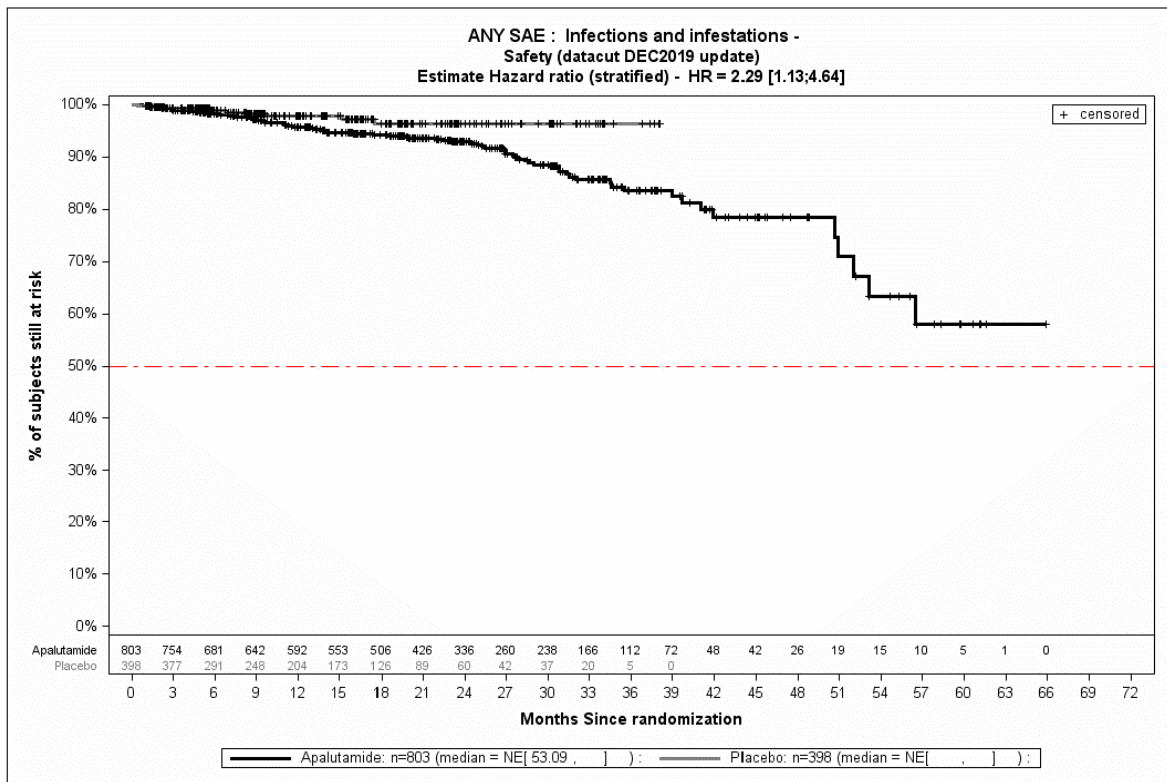


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

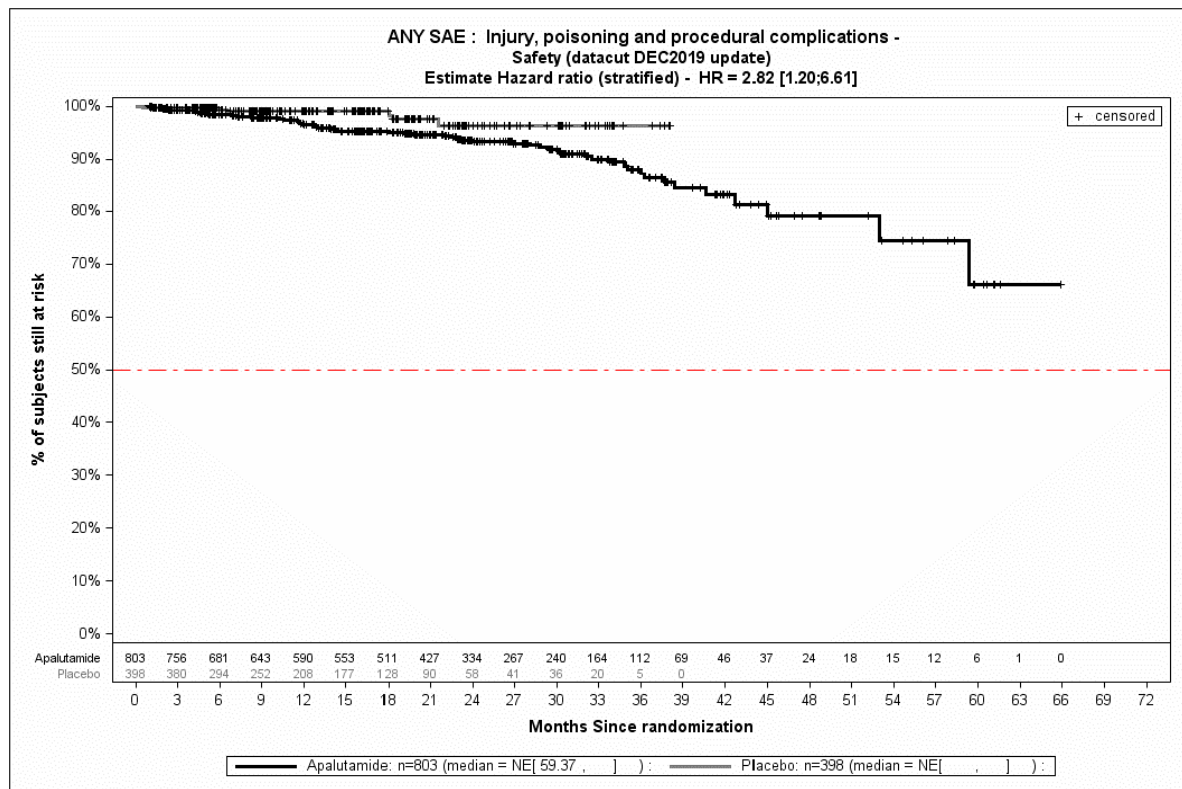


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für spezifische UEs Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % 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 Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
SPARTAN		
Gesamtrate UEs	781 (97,3)	373 (93,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	514 (64,0)	235 (59,0)
Diarrhö	187 (23,3)	61 (15,3)
Übelkeit	156 (19,4)	63 (15,8)
Obstipation	108 (13,4)	53 (13,3)
Abdominalschmerz	81 (10,1)	34 (8,5)
Dyspepsie	62 (7,7)	23 (5,8)
Erbrechen	52 (6,5)	25 (6,3)
Schmerzen Oberbauch	47 (5,9)	33 (8,3)
Abdominale Beschwerden	40 (5,0)	24 (6,0)
Flatulenz	38 (4,7)	14 (3,5)
Bauch aufgetrieben	30 (3,7)	9 (2,3)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	23 (2,9)	12 (3,0)
Hämorrhoiden	18 (2,2)	1 (0,3)
Zahnschmerzen	17 (2,1)	2 (0,5)
Schmerzen Unterbauch	13 (1,6)	3 (0,8)
Mundtrockenheit	13 (1,6)	4 (1,0)
Dysphagie	12 (1,5)	4 (1,0)
Hämatochezie	11 (1,4)	4 (1,0)
Hiatushernie	11 (1,4)	1 (0,3)
Leistenbruch	11 (1,4)	2 (0,5)
Dickdarmpolyp	11 (1,4)	4 (1,0)
Darmdivertikel	10 (1,2)	4 (1,0)
Rektalblutung	10 (1,2)	4 (1,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	447 (55,7)	161 (40,5)
Ermüdung	261 (32,5)	85 (21,4)
Asthenie	106 (13,2)	34 (8,5)
Ödem peripher	87 (10,8)	30 (7,5)
Fieber	47 (5,9)	4 (1,0)
Grippeähnliche Erkrankung	29 (3,6)	4 (1,0)
Brustkorbschmerz	20 (2,5)	6 (1,5)
Gangstörung	18 (2,2)	2 (0,5)
Schmerz	18 (2,2)	4 (1,0)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	17 (2,1)	4 (1,0)
Periphere Schwellung	15 (1,9)	4 (1,0)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
Schüttelfrost	10 (1,2)	2 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	427 (53,2)	167 (42,0)
Arthralgie	158 (19,7)	33 (8,3)
Rückenschmerzen	141 (17,6)	61 (15,3)
Schmerz in einer Extremität	94 (11,7)	20 (5,0)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	50 (6,2)	16 (4,0)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	44 (5,5)	17 (4,3)
Muskelspasmen	35 (4,4)	7 (1,8)
Myalgie	34 (4,2)	11 (2,8)
Muskuläre Schwäche	33 (4,1)	6 (1,5)
Osteoarthritis	29 (3,6)	10 (2,5)
Leistenschmerzen	24 (3,0)	8 (2,0)
Nackenschmerzen	24 (3,0)	7 (1,8)
Osteoporose	24 (3,0)	3 (0,8)
Knochenschmerzen	15 (1,9)	6 (1,5)
Osteopenie	14 (1,7)	5 (1,3)
Flankenschmerz	12 (1,5)	10 (2,5)
Arthritis	10 (1,2)	3 (0,8)
Gelenkschwellung	10 (1,2)	1 (0,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	397 (49,4)	147 (36,9)
Nasopharyngitis	93 (11,6)	26 (6,5)
Harnwegsinfektion	83 (10,3)	40 (10,1)
Infektion der oberen Atemwege	57 (7,1)	21 (5,3)
Grippe	36 (4,5)	10 (2,5)
Bronchitis	35 (4,4)	8 (2,0)
Pneumonie	35 (4,4)	10 (2,5)
Atemwegsinfektion	23 (2,9)	2 (0,5)
Sinusitis	22 (2,7)	5 (1,3)
Zellulitis	21 (2,6)	3 (0,8)
Zahninfektion	19 (2,4)	4 (1,0)
Infektion der unteren Atemwege	17 (2,1)	8 (2,0)
Herpes zoster	14 (1,7)	3 (0,8)
Sepsis	14 (1,7)	0 (0,0)
Gastroenteritis	13 (1,6)	2 (0,5)
Konjunktivitis	11 (1,4)	0 (0,0)
Zystitis	11 (1,4)	6 (1,5)
Rhinitis	11 (1,4)	6 (1,5)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
Hautinfektion	10 (1,2)	1 (0,3)
Gefäßerkrankungen	354 (44,1)	120 (30,2)
Hypertonie	225 (28,0)	83 (20,9)
Hitzewallung	122 (15,2)	34 (8,5)
Hypotonie	25 (3,1)	6 (1,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	344 (42,8)	68 (17,1)
Ausschlag	95 (11,8)	14 (3,5)
Pruritus	55 (6,8)	6 (1,5)
Ausschlag makulo-papulös	44 (5,5)	2 (0,5)
Trockene Haut	40 (5,0)	10 (2,5)
Alopezie	29 (3,6)	3 (0,8)
Ekzem	26 (3,2)	5 (1,3)
Hyperhidrose	26 (3,2)	6 (1,5)
Erythem	21 (2,6)	3 (0,8)
Keratosis actinica	19 (2,4)	1 (0,3)
Ausschlag generalisiert	19 (2,4)	1 (0,3)
Urtikaria	17 (2,1)	1 (0,3)
Pruritus generalisiert	15 (1,9)	1 (0,3)
Hautläsion	14 (1,7)	6 (1,5)
Ausschlag mit Juckreiz	12 (1,5)	2 (0,5)
Makulöser Ausschlag	11 (1,4)	1 (0,3)
Kontaktdermatitis	10 (1,2)	4 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems	326 (40,6)	93 (23,4)
Kopfschmerz	87 (10,8)	25 (6,3)
Schwindelgefühl	84 (10,5)	27 (6,8)
Geschmacksstörung	59 (7,3)	6 (1,5)
Parästhesie	26 (3,2)	4 (1,0)
Synkope	23 (2,9)	4 (1,0)
Erinnerungsvermögen eingeschränkt	19 (2,4)	6 (1,5)
Lethargie	18 (2,2)	5 (1,3)
Amnesie	17 (2,1)	4 (1,0)
Ischialgie	17 (2,1)	4 (1,0)
Hypästhesie	15 (1,9)	3 (0,8)
Tremor	15 (1,9)	3 (0,8)
Somnolenz	12 (1,5)	1 (0,3)
Transitorische ischämische Attacke	12 (1,5)	1 (0,3)
Aufmerksamkeitsstörungen	11 (1,4)	1 (0,3)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
Periphere Neuropathie	10 (1,2)	2 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	318 (39,6)	154 (38,7)
Hämaturie	91 (11,3)	44 (11,1)
Pollakisurie	59 (7,3)	34 (8,5)
Dysurie	53 (6,6)	25 (6,3)
Harninkontinenz	52 (6,5)	17 (4,3)
Nykturie	47 (5,9)	30 (7,5)
Harnretention	47 (5,9)	40 (10,1)
Hydronephrose	27 (3,4)	22 (5,5)
Harndrang	19 (2,4)	12 (3,0)
Akute Nierenschädigung	17 (2,1)	9 (2,3)
Nierenzyste	13 (1,6)	2 (0,5)
Nierenfunktionsbeeinträchtigung	12 (1,5)	2 (0,5)
Symptome der unteren Harnwege	11 (1,4)	5 (1,3)
Nephrolithiasis	11 (1,4)	2 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	317 (39,5)	89 (22,4)
Appetit vermindert	114 (14,2)	36 (9,0)
Hypercholesterinämie	61 (7,6)	5 (1,3)
Hyperglykämie	47 (5,9)	16 (4,0)
Hypertriglyzeridämie	40 (5,0)	4 (1,0)
Hyperkaliämie	38 (4,7)	8 (2,0)
Hyperlipidämie	20 (2,5)	4 (1,0)
Diabetes mellitus	14 (1,7)	2 (0,5)
Dehydration	12 (1,5)	2 (0,5)
Hyponatriämie	11 (1,4)	4 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	288 (35,9)	75 (18,8)
Sturz	176 (21,9)	38 (9,5)
Rippenfraktur	60 (7,5)	17 (4,3)
Kontusion	36 (4,5)	6 (1,5)
Risswunde	15 (1,9)	4 (1,0)
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	15 (1,9)	1 (0,3)
Arthropodenbiss	13 (1,6)	2 (0,5)
Muskelzerrung	13 (1,6)	0 (0,0)
Thoraxverletzung	12 (1,5)	2 (0,5)
Knochenkontusion	11 (1,4)	0 (0,0)
Verletzung der Gliedmaßen	11 (1,4)	4 (1,0)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
Fraktur eines Lendenwirbels	11 (1,4)	0 (0,0)
Fraktur der Hüfte	10 (1,2)	0 (0,0)
Untersuchungen	267 (33,3)	67 (16,8)
Gewicht erniedrigt	155 (19,3)	26 (6,5)
Gewicht erhöht	27 (3,4)	9 (2,3)
Thyreotropin im Blut erhöht	26 (3,2)	2 (0,5)
Aspartataminotransferase erhöht	15 (1,9)	6 (1,5)
Kreatinin im Blut erhöht	15 (1,9)	11 (2,8)
Alaninaminotransferase erhöht	14 (1,7)	7 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	257 (32,0)	85 (21,4)
Dyspnoe	80 (10,0)	18 (4,5)
Husten	70 (8,7)	28 (7,0)
Epistaxis	26 (3,2)	6 (1,5)
Schmerzen im Oropharynx	24 (3,0)	7 (1,8)
Rhinorrhoe	16 (2,0)	4 (1,0)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	14 (1,7)	7 (1,8)
Belastungsdyspnoe	14 (1,7)	3 (0,8)
Nasenverstopfung	12 (1,5)	6 (1,5)
Husten mit Auswurf	11 (1,4)	3 (0,8)
Psychiatrische Erkrankungen	159 (19,8)	55 (13,8)
Schlaflosigkeit	63 (7,8)	21 (5,3)
Angst	33 (4,1)	12 (3,0)
Depression	33 (4,1)	9 (2,3)
Depressive Verstimmung	10 (1,2)	5 (1,3)
Herzerkrankungen	128 (15,9)	35 (8,8)
Vorhofflimmern	31 (3,9)	8 (2,0)
Palpitationen	16 (2,0)	0 (0,0)
Angina pectoris	14 (1,7)	2 (0,5)
Herzinsuffizienz	11 (1,4)	0 (0,0)
Stauungsinsuffizienz	11 (1,4)	1 (0,3)
Tachykardie	10 (1,2)	1 (0,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	122 (15,2)	34 (8,5)
Anämie	79 (9,8)	17 (4,3)
Neutropenie	15 (1,9)	4 (1,0)
Lymphopenie	13 (1,6)	2 (0,5)
Leukopenie	12 (1,5)	1 (0,3)
Thrombozytopenie	12 (1,5)	3 (0,8)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
Augenerkrankungen	107 (13,3)	36 (9,0)
Katarakt	31 (3,9)	10 (2,5)
Sehen verschwommen	14 (1,7)	5 (1,3)
Trockenes Auge	13 (1,6)	3 (0,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	102 (12,7)	25 (6,3)
Basalzellkarzinom	21 (2,6)	6 (1,5)
Seborrhoische Keratose	12 (1,5)	2 (0,5)
Plattenepithelkarzinom	12 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	86 (10,7)	35 (8,8)
Gynäkomastie	33 (4,1)	9 (2,3)
Beckenschmerz	10 (1,2)	8 (2,0)
Endokrine Erkrankungen	66 (8,2)	8 (2,0)
Hypothyreose	59 (7,3)	5 (1,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	63 (7,8)	13 (3,3)
Vertigo	23 (2,9)	5 (1,3)
Ohrschmerzen	10 (1,2)	2 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	32 (4,0)	7 (1,8)
Cholelithiasis	12 (1,5)	3 (0,8)
Erkrankungen des Immunsystems	21 (2,6)	9 (2,3)
Jahreszeitbedingte Allergie	12 (1,5)	3 (0,8)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	12 (1,5)	4 (1,0)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 A des Dossiers 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 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
SOC^b PT^b		
SPARTAN		
Gesamtrate SUEs	295 (36,7)	100 (25,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	76 (9,5)	9 (2,3)
Harnwegsinfektion	17 (2,1)	3 (0,8)
Pneumonie	15 (1,9)	2 (0,5)
Sepsis	14 (1,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	67 (8,3)	45 (11,3)
Hämaturie	21 (2,6)	8 (2,0)
Hydronephrose	13 (1,6)	8 (2,0)
Harnretention	13 (1,6)	19 (4,8)
Akute Nierenschädigung	11 (1,4)	4 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	60 (7,5)	6 (1,5)
Sturz	11 (1,4)	1 (0,3)
Herzerkrankungen	50 (6,2)	13 (3,3)
Erkrankungen des Nervensystems	42 (5,2)	9 (2,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (4,9)	15 (3,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	29 (3,6)	6 (1,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	27 (3,4)	8 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (3,0)	2 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	22 (2,7)	5 (1,3)
Gefäßerkrankungen	14 (1,7)	7 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (1,6)	1 (0,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 A des Dossiers 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; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
SPARTAN		
Gesamtrate UEs	450 (56,0)	146 (36,7)
Gefäßerkrankungen	140 (17,4)	52 (13,1)
Hypertonie	130 (16,2)	49 (12,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	78 (9,7)	12 (3,0)
Harnwegsinfektion	16 (2,0)	4 (1,0)
Pneumonie	15 (1,9)	3 (0,8)
Sepsis	14 (1,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	67 (8,3)	46 (11,6)
Hämaturie	17 (2,1)	8 (2,0)
Hydronephrose	17 (2,1)	12 (3,0)
Harnretention	12 (1,5)	13 (3,3)
Akute Nierenschädigung	11 (1,4)	6 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	53 (6,6)	7 (1,8)
Sturz	21 (2,6)	3 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	52 (6,5)	1 (0,3)
Ausschlag makulo-papulös	15 (1,9)	0 (0,0)
Ausschlag	10 (1,2)	1 (0,3)
Erkrankungen des Nervensystems	50 (6,2)	11 (2,8)
Synkope	20 (2,5)	4 (1,0)
Herzerkrankungen	49 (6,1)	14 (3,5)
Vorhofflimmern	11 (1,4)	3 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	48 (6,0)	8 (2,0)
Hyperkaliämie	12 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	44 (5,5)	15 (3,8)
Diarrhö	12 (1,5)	2 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	35 (4,4)	13 (3,3)
Rückenschmerzen	11 (1,4)	6 (1,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	31 (3,9)	8 (2,0)
Untersuchungen	28 (3,5)	6 (1,5)
Gewicht erniedrigt	12 (1,5)	1 (0,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28 (3,5)	8 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (3,1)	2 (0,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	21 (2,6)	6 (1,5)
Augenerkrankungen	19 (2,4)	8 (2,0)
Katarakt	16 (2,0)	5 (1,3)

Tabelle 25: Schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
SOC ^b PT ^b		
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten und bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 A des Dossiers übernommen ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Apalutamid + ADT N = 803	Placebo + ADT N = 398
SOC ^b PT ^b		
SPARTAN		
Gesamtrate UEs	115 (14,3)	29 (7,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	28 (3,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (2,2)	5 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (1,5)	1 (0,3)
Ermüdung	9 (1,1)	1 (0,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (1,4)	4 (1,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (1,4)	1 (0,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (1,4)	3 (0,8)
Herzerkrankungen	9 (1,1)	3 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,2)	5 (1,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise aus Modul 4 A des Dossiers 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		

Anhang C – Weitere Ergebnisse zur EQ-5D VAS

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität – weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI] ^a ; 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 (%)	
SPARTAN					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung ^b)					
7 Punkte	806	10,02 [7,43; 15,05] 474 (58,8)	401	11,30 [6,47; 18,53] 201 (50,1)	0,95 [0,80; 1,13]; k. A.
10 Punkte	806	14,75 [9,96; 25,79] 447 (55,5)	401	15,70 [9,27; 22,11] 191 (47,6)	0,93 [0,78; 1,10]; k. A.
a. HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja vs. nein), Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) b. Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige MID ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

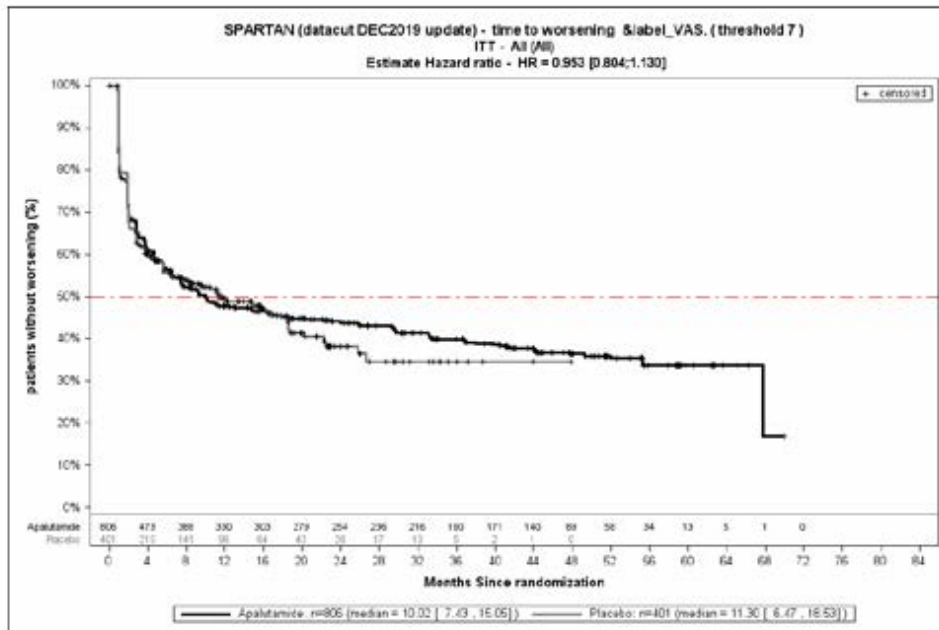


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

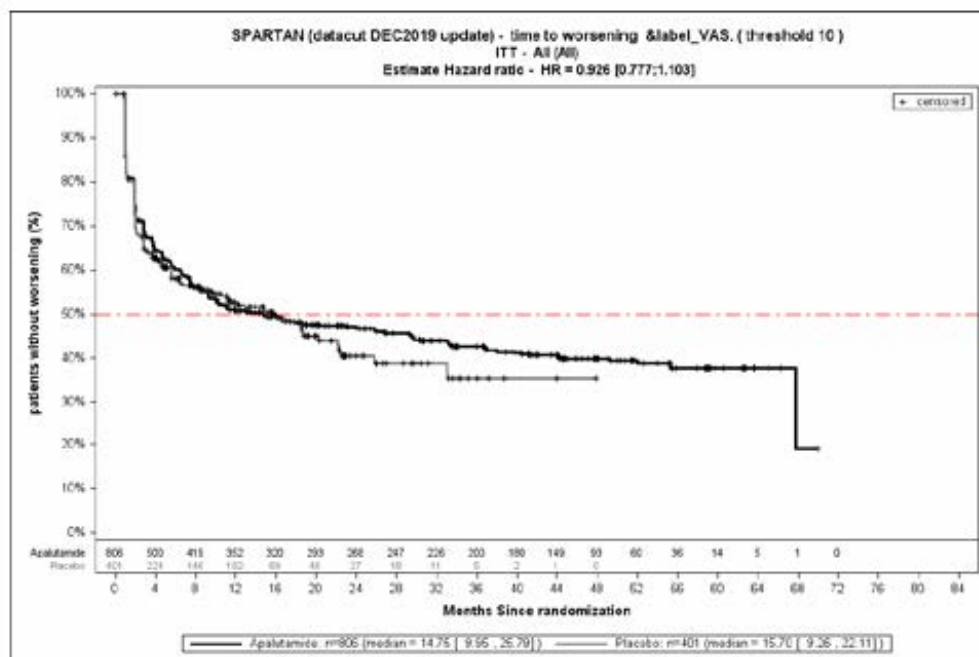


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Anhang D – Surrogatendpunkt MFS

Der pU stellt in seinem Modul 4 A Ergebnisse zu dem Endpunkt MFS dar, basierend auf dem 1. Datenschnitt der Studie SPARTAN vom 19.05.2017, da MFS in der bewertungsrelevanten Indikation ein validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben sei.

In seiner Begründung für die Vorlage dieses Surrogatendpunkts setzt der pU auf sein Vorgehen in der Erstbewertung auf. Da sich im aktuellen Datenschnitt der Studie SPARTAN ein signifikanter Vorteil für Apalutamid für das Gesamtüberleben zeige, würden aktualisierte Ergebnisse der Validierungsstudie und aktualisierte Ergebnisse nur kurz ergänzend dargestellt, um die Surrogateigenschaft des Endpunkts MFS im Anwendungsgebiet zu untermauern. Die aktualisierten Ergebnisse der Validierungsstudie legt der pU in Form eines nicht veröffentlichten Manuskripts vor [41]. Das Manuskript basiert auf dem Studienpool einer im Oktober 2019 durchgeführten bibliografischen Recherche.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Gemäß der Dossiervorlagen ist eine ausführliche Beschreibung der Surrogatvalidierung in Modul 4 A erforderlich.

Zusammenfassend kann die Surrogatvalidität des Endpunkts MFS auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen nicht eingeschätzt werden.