

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apalutamid Neues Anwendungsgebiet (Prostatakarzinom)

Berlin, den 23. Juni 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apalutamid (neues Anwendungsgebiet, Prostatakarzinom) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 919,

Auftrag: A20-20, Version 1.0, Stand: 28.05.2020:

https://www.iqwig.de/download/A20-20_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Indikation	4
Arzneimittel	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	5
Bewertung des IQWiG: ZVT	5
Bewertung der AkdÄ: ZVT	6
Vorgelegte Evidenz des pU: Studiendesign und Endpunkte	6
Studie TITAN	7
Endpunkte	7
Studie STAMPEDE	8
Design	8
Relevante Patientenpopulation der Studie STAMPEDE	8
Indirekter Vergleich Studie TITAN vs. Studie STAMPEDE	9
Endpunkte Nutzen: Studie TITAN vs. Studie STAMPEDE	9
Mortalität	9
Morbidität	10
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	10
Endpunkte Schaden: Studie TITAN vs. Studie STAMPEDE	10
Unerwünschte Ereignisse (UE)	10
Schwerwiegende UE (SUE)	10
Spezifische UE	10
Therapieabbruch wegen UE	10
Todesfälle	10
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
Zusammenfassende Bewertung	12
Fazit	12
Literaturverzeichnis	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Indikation

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und die vierthäufigste Krebsursache bei Männern (1). Die jährliche Neuerkrankungsrate in Deutschland beträgt 59.620 Fälle pro Jahr (Stand 2013) (2). Im Jahr 2016 verstarben in Deutschland 14.417 Männer an einer bösartigen Neubildung der Prostata (1).

Die Behandlung der Patienten mit Prostatakrebs ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Prostatakarzinome zeichnen sich durch eine breite Variabilität bezüglich des individuellen Erkrankungsverlaufs aus. Die meisten Prostatakarzinome sind klinisch hormonabhängig, da ihr Wachstum durch Androgene stimuliert wird. Daher ist die medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) meist die erste systemische Therapie. Sie erfolgt operativ (bilaterale Orchiectomie) oder medikamentös durch die Gabe von z. B. Gonadotropin(GnRH)-Agonisten (Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin) oder GnRH-Antagonisten (Degarelix) sowie steroidalen bzw. nicht steroidalen Antiandrogenen (Cyproteron, Bicalutamid, Flutamid). Generell muss dabei zwischen Patienten mit einem asymptomatischen PSA-Progress und solchen mit nicht symptomatischer oder mit symptomatischer Metastasierung unterschieden werden. Als Behandlungsoptionen stehen zur Verfügung Antihormon-, Chemo-, Immun- und Radionuklidtherapie sowie knochenmodifizierende Substanzen und Maßnahmen der supportiven Therapie (3).

Arzneimittel

Apalutamid (Erleada®) ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nmCRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen (Hochrisiko-nmCRPC). Bei der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, soll dabei die medizinische Kastration mit einem GnRH-Analogen fortgeführt werden.

Die aktuelle Indikationserweiterung „metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit ADT“ ist Gegenstand des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens.

Apalutamid (APA) wirkt als Antihormontherapie und ist ein oraler, selektiver Androgenrezeptor(AR)-Inhibitor, der direkt an die den Ligand bindende Domäne des AR bindet. Dadurch wird das Andocken von Testosteron und die dadurch vermittelte Transkription verhindert. Die antitumorale Aktivität von APA besteht daher aus einer Verminderung der Proliferation von Tumorzellen und Steigerung der Apoptose. APA zeigt keine agonistische Aktivität am Androgenrezeptor (4).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 11, Tab. 4]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von APA

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none">nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS/WHO-PS 0–1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %): konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c und Prednison oder Prednisolon oder^dnur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisikometastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen Androgendeprivation – regelhaft infrage kommt.

d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation ZVTs dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednisolon oder Prednison + ADT sowie Abirateronacetat + Prednisolon oder Prednison + ADT alternative ZVTs dar („oder-Verknüpfung“).

ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: Weltgesundheitsorganisation-Performance Status

Bewertung des IQWiG: ZVT

Die auf Basis der ZVT definierten Patientenpopulationen in Tabelle 1 unterscheiden sich nicht vollständig, überlappen sich aber auch nicht vollständig. Die Schnittmenge dieser sich überlappenden Patientenpopulationen umfasst Patienten mit Hochrisiko-mHSPC mit folgenden Krankheitscharakteristika:

- guter Allgemeinzustand (nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS)/World Health Organization-Performance Status (WHO-PS) 0–1 bzw. Karnofsky Index \geq 70 %)
- Hochrisiko-Prostatakarzinom
- neu diagnostiziertes Prostatakarzinom.

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

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) benennt eine konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel (DOC) als ZVT für die gesamte Population der Patienten mit mHSPC. Dabei lässt er Prednison bzw. Prednisolon unerwähnt. Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten

vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien herangezogen.

Bewertung der AkdÄ: ZVT

Die vom G-BA festgelegte ZVT (Tabelle 1) entspricht der Zulassung von APA: „...Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendepriprivationstherapie (ADT)“ (4) und den Empfehlungen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie Prostatakarzinom (3): „Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0–1) mit metastasiertem, (M1), hormonsensitivem Prostatakarzinom sollte zusätzlich zur Androgendepriprivation (ADT) eine Chemotherapie mit DOC oder eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateron (ABI) (plus Prednison oder Prednisolon) empfohlen werden“.

Der pU wählt DOC + Prednisolon oder Prednison + ADT als ZVT. DOC ist allerdings in Kombination mit Prednison oder Prednisolon nur bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) zugelassen. DOC hat keine Zulassung für Patienten mit mHSPC und ist auch nicht in der Anlage VI zum Abschnitt der Arzneimittel-Richtlinie (akzeptierter Off-Label-Use) aufgeführt (5). ABI dagegen hat eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC in Kombination mit ADT.

Die AkdÄ kann grundsätzlich die vom G-BA festgelegte und vom pU gewählte ZVT trotz der fehlenden Zulassung von DOC nachvollziehen.

Die AkdÄ weist aber darauf hin, dass Studien zur antihormonellen Therapie in ähnlichem Design wie die TITAN-Studie durchgeführt worden sind: LATITUDE (ABI) und ENZAMET und ARCHES (Enzalutamid) (6-9). Aber der Vergleich mit ABI, der von größerer Relevanz gewesen wäre, wurde vom pU nicht gewählt.

Vorgelegte Evidenz des pU: Studiendesign und Endpunkte

Einen direkten Vergleich von APA mit der ZVT legt der pU nicht vor.

Er zieht für die Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich für APA + ADT gegenüber DOC + ADT über den Brückenkompator Placebo + ADT bzw. ADT heran:

APA + ADT vs. Placebo + ADT in der Studie TITAN und DOC (+ Prednisolon) + ADT vs. ADT in den Studien STAMPEDE, GETUG, und CHAARTED.

Aus der Studie STAMPEDE (mehrarmige Plattformstudie) sind für die Bewertung nur der Arm A (ADT) und der Arm C (DOC + Prednisolon + ADT) relevant, davon aber nur Teilpopulationen (s. u.). [IQWiG-Dossierbewertung, S. 13–14]

Die Studien GETUG und CHAARTED sind laut IQWiG für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da:

- in der Studie GETUG im Mittel achtmal bis maximal neunmal DOC mit Dexamethason statt Prednison oder Prednisolon eingesetzt wurde. Dies entspricht nicht der Zulassung von DOC. Zudem erhielten die Studienpatienten insgesamt im Median acht Zyklen DOC. Diese Anzahl der Therapiezyklen mit DOC entspricht nicht der

Zulassung. Gemäß der Fachinformation soll DOC bei Patienten mit mHSPC für maximal sechs Zyklen verabreicht werden (10).

- in der Studie CHARTED DOC ebenfalls nicht zulassungskonform mit Dexamethason statt mit Prednison bzw. Prednisolon verabreicht wurde (10). Zulassungskonform war allerdings die Anzahl der verabreichten Zyklen (insgesamt sechs).

Studie TITAN

Die Studie TITAN ist eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie, in der APA in Kombination mit ADT mit einer Behandlung mit Placebo + ADT verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC, wobei Metastasen in Form von ≥ 1 nachgewiesener Knochenläsion vorliegen mussten. Die Patienten sollten einen Allgemeinzustand nach ECOG-PS von 0 oder 1 haben. Die eingeschlossenen Patienten mussten sich entweder einer operativen Kastration unterzogen haben oder ≥ 14 Tage und ≤ 3 Monate vor der Randomisierung eine medikamentöse ADT mittels GnRH-Analoga begonnen haben. Eine Vorbehandlung mit ≤ 6 Zyklen DOC war ebenfalls erlaubt. Patienten mit einer DOC-Vorbehandlung war es erlaubt, ihre ADT ≤ 6 Monate vor dem Studieneinschluss zu beginnen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit ausschließlich viszeralen oder Lymphknoten-Metastasen, Hirnmetastasen, kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen sowie eingeschränkter hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion. Insgesamt wurden 1052 Patienten nach Randomisierung in einem Verhältnis von 1:1 auf beide Studienarme (APA + ADT $n = 525$, Placebo + ADT $n = 527$) eingeschlossen. Die Stratifizierung erfolgte nach dem Gleason-Score (< 7 vs. ≥ 7), geografischer Region (Nordamerika und Europa vs. alle anderen Länder) und nach Vorbehandlung mit DOC (ja vs. nein).

Die Behandlung mit APA erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus. Die Patienten wurden mit APA bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptabler Toxizität behandelt; danach konnten sie auf eine Folgetherapie wechseln. Nicht erlaubt war eine Behandlung mit Enzalutamid, ABI oder Sipuleucel-T.

Die Studie TITAN wurde 2015 begonnen und ist noch nicht abgeschlossen. Der Datenschnitt erfolgte am 23.11.2018. Danach wurde die Verblindung in der Studie aufgehoben und ein Behandlungswechsel erlaubt für Patienten im Placebo + ADT-Arm auf APA + ADT (11).

Endpunkte

Als koprimäre Endpunkte wurden radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) und Gesamtüberleben (OS) definiert. Sekundäre patientenrelevante Endpunkte waren symptomatische lokale Progression (Harnröhren- oder Blasenaustrittsobstruktion), Schmerz, Fatigue, skelettbezogene Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE).

Studie STAMPEDE

Design

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

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

- 1) neu diagnostiziert mit vorhandenen Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten, WHO-PS 0–2
- 2) neu diagnostiziert mit lokal-fortgeschrittenem Hochrisiko-Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen oder Metastasen in Lymphknoten
- 3) rezidierte lokal-fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, welche bereits mit Strahlentherapie und/oder Operation vorbehandelt ist.

Ausgeschlossen waren Patienten mit Hirnmetastasen, kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen, eingeschränkter hämatologischer, hepatischer oder renaler Funktion, oder einem WHO-PS > 2.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist allein der Parallelgruppenvergleich zwischen dem DOC + Prednisolon + ADT-Arm (Studienarm C) und dem ADT-Arm (Studienarm A) relevant. Allerdings ist aus der Gesamtpopulation dieser beiden Studienarme jeweils nur eine Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung relevant.

Die Behandlung mit DOC im Interventionsarm der Studie STAMPEDE entspricht den Vorgaben der Fachinformation für DOC in der vorliegenden Indikation (10). Die ADT-Behandlung konnte in beiden Studienarmen chirurgisch oder medikamentös durch die Gabe von GnRH-Analoga erfolgen.

Primärer Endpunkt für die in der vorliegenden Bewertung relevanten Studienarme der Studie STAMPEDE ist das OS. Sekundäre Endpunkte sind symptomatische skelettbezogene Ereignisse, weitere Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UE.

Begonnen wurde die Studie STAMPEDE im Jahr 2005 und ist noch nicht abgeschlossen. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in der Studie STAMPEDE für die einzelnen Studienarme unterschiedlich lang. Für den DOC + Prednisolon + ADT-Arm wurden die Patienten zwischen Oktober 2005 und März 2013 rekrutiert. Für den vorliegenden Datenschnitt (13.07.2018) wurden auch in dem ADT-Arm ausschließlich Patienten ausgewertet, die in diesem Zeitraum rekrutiert wurden (12). [IQWiG-Dossierbewertung, S. 24–25]

Relevante Patientenpopulation der Studie STAMPEDE

In die Studie STAMPEDE wurden sowohl Patienten mit Fernmetastasen als auch Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom eingeschlossen. Alle Patienten in der

Studie wiesen unabhängig vom Status der Metastasierung ein HSPC auf. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß der Zulassung von APA nur die Teilpopulation der Patienten mit HSPC mit Fernmetastasen relevant.

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

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

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

Indirekter Vergleich Studie TITAN vs. Studie STAMPEDE

Zur Frage der Eignung der Studien für einen indirekten Vergleich sind folgende Punkte anzumerken:

- Die Studie STAMPEDE begann zehn Jahre früher als die Studie Titan.
- In die Studie STAMPEDE sind nur Patienten aus Europa eingeschlossen.
- Die Dauer der Studie STAMPEDE ist deutlich länger im Vergleich zur Studie TITAN.
- Für die Studie STAMPEDE fehlen Angaben zur Begleittherapie (Bisphosphonate; Denosumab, erst ab 2010 verfügbar).
- In der Studie TITAN wurde vorher eine Hormontherapie durchgeführt und 11 % der Patienten erhielten DOC, d. h. die geprüfte Therapie erfolgte in der Zweitlinie.
- Die Studie TITAN ist verblindet, die Studie STAMPEDE nicht.
- Die Zahl der Patienten mit spezifischen Folgetherapien und die Art der Folgetherapien unterschieden sich deutlich (u. a. wegen der unterschiedlichen Studiendauer und -zeit), (siehe Tabellen 29 und 30 IQWiG Dossierbewertung, Seite 91–92).
- Die Patienten in der Studie TITAN sind durchschnittlich drei bis vier Jahre älter.

[IQWiG-Dossierbewertung, S. 91–92, Tab. 29, Tab. 30]

Endpunkte Nutzen: Studie TITAN vs. Studie STAMPEDE

Ergebnisse jeweils für den indirekten Vergleich APA + ADT vs. DOC + Prednison + ADT
[IQWiG-Dossierbewertung, S. 40–46]

Mortalität

- Hazard Ratio (HR) 0,83 (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,60–1,14); p = 0,247

Morbidität

Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis: indirekter Vergleich wegen fehlender Ähnlichkeit von den Studien TITAN und STAMPEDE bezüglich skelettbezogener Begleittherapie nicht möglich.

- Studie TITAN: HR 0,80 (0,56–1,15); p = 0,225
- Studie STAMPEDE: HR 0,63 (0,51–0,76); p = keine Angabe

Zumindest ist aus diesen Ergebnissen zur HR kein Hinweis für einen Vorteil von APA + ADT vs. DOC + Prednison + ADT erkennbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Keine verwertbaren Daten.

Endpunkte Schaden: Studie TITAN vs. Studie STAMPEDE

Ergebnisse jeweils für den indirekten Vergleich APA + ADT vs. DOC + Prednison + ADT [IQWiG-Dossierbewertung, Tab. 23, Tab. 27, Abb. 6, Abb. 7]

Unerwünschte Ereignisse (UE)

- Kein Hinweis für einen Vorteil von APA + ADT vs. DOC + Prednison + ADT.

Schwerwiegende UE (SUE)

- HR 0,10 (0,06–0,17), p < 0,001

Gesamtrate SUE (s. IQWiG Dossierbewertung Tab. 23 und 27 sowie Abb. 6 und 7):

- Studie TITAN: 19,8 % vs. 20,3 %
- Studie STAMPEDE: 28,7 % vs. 11,0 %

Für DOC + Prednison + ADT war die Beobachtungsdauer (des Endpunkts SUE kürzer, sechs bis sieben Monate).

Spezifische UE

Keine verwertbaren Daten.

Therapieabbruch wegen UE

Keine verwertbaren Daten.

Todesfälle

In der Dossierbewertung des IQWiG finden sich keine Angaben.

In der Originalpublikation zu der Studie TITAN werden 10 Todesfälle (1,9 %) für den APA-Arm und 16 (3,0 %) für den Placebo-Arm angegeben ((13), Table S5).

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der Beurteilung des IQWiG ist zunächst grundsätzlich zuzustimmen. Bei unsicherer Datenlage aufgrund der indirekten Vergleiche ist die Hormontherapie für die Patienten vorteilhaft, weil Nebenwirkungen vermieden werden. In der Praxis wird man für die Alternative DOC als Chemotherapie vs. Hormontherapie die Krankheitssituation und den Allgemeinzustand des Patienten mitberücksichtigen. Ein besonders deutlich gezeigter Nutzen für eine „High-volume“-Erkrankung (viszerale Metastasen und/oder ≥ 4 Knochenmetastasen, davon mindestens eine außerhalb der Wirbelsäule und des Beckens) bei der Chemotherapie mit DOC wurde in der CHARTED-Studie gezeigt (14;15), bei der eine solche Subgruppenanalyse vorliegt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 46–50]

Wenn die Option kombinierte Hormontherapie gewählt wird, hat der pU darauf verzichtet, einen indirekten Vergleich mit der bereits länger etablierten Kombination ADT + ABI vorzulegen, was für die Praxis relevanter wäre.

Wegen des nur indirekten Vergleichs könnte als Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen von APA maximal ein „Anhaltspunkt“ vergeben werden.

Die Bewertung nicht quantifizierbarer Zusatznutzen des IQWiG basiert aber allein auf dem Endpunkt geringerer Schaden bei SUE in dem indirekten Vergleich. Datenbasis dafür bilden Befunde lt. Abb. 6 und 7 (S. 74 und 75) sowie Tab. 23 und 27 (S. 82 und 89) der IQWiG Dossierbewertung. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 74 - Abb. 6, S. 75 - Abb. 7, S. 82 - Tab. 23, S. 89 - Tab. 27]

- 1) Nach Auffassung der AkdÄ ist die Datenlage zu den SUE für einen ausreichend sicheren Vergleich aus den folgenden Gründen aber unzureichend:
 - Das Verzerrungspotenzial für SUE ist in den Studien TITAN und STAMPEDE unterschiedlich.
 - In der Studie STAMPEDE sind die UE nur für die ersten sechs bis sieben Monate bewertbar.
 - Wie sich die SUE in beiden Studien unterscheiden, ist aufgrund des indirekten Vergleichs schwer zu beantworten (tatsächlich für die Patienten bedrohliche Ereignisse oder nur Veränderungen von Laborwerten). Auffällig ist, dass sich die Häufigkeiten in den Vergleichsarmen (Placebo + ADT bzw. ADT) zwischen den beiden Studien sehr unterscheiden (z. B. SOC Herzerkrankungen: TITAN: 7/527 (1,3 %), STAMPEDE: 24/724 (3,3 %); SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen: TITAN 24/527 (4,6 %), STAMPEDE: 8/724 (1,1 %); SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege: TITAN: 25/527 (4,7 %), STAMPEDE: 4/724 (0,6 %). [Dossier pU, Modul 4A, S. 584–585, S. 588 - Tab.4-174]

Laut Modul 4A des Dokuments des pU (S. 515) sind SUE in der Studie STAMPEDE u. a.: „Andere wichtige Erkrankungen: Bei der Entscheidung, ob eine AE / AR in anderen Situationen schwerwiegend ist, sollte ein medizinisches Urteil getroffen werden. Wichtige Nebenwirkungen, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind oder nicht zum Tod oder Krankenhausaufenthalt führen, den Teilnehmer jedoch möglicherweise gefährden oder eine Intervention erfordern, um eines der anderen in der obigen Definition [bezieht sich auf übliche SUE-Kriterien] aufgeführten Ergebnisse zu verhindern, sollten ebenfalls als schwerwiegend eingestuft werden“. [Dossier pU, Modul 4A, S. 515]

Da die Studie STAMPEDE eine offene Studie ist, könnten sich unter den SUE Ereignisse befinden, die nicht wirklich schwerwiegend gemäß der üblichen Definition sind.

In der Studie STAMPEDE liegen keine Daten zu Studienabbrüchen wegen UE vor.

Es ist unklar, ob die höhere Rate an SUE auch Einfluss auf die Lebensqualität hat. Daten wurden dazu nicht vorgelegt.

- 2) Für alle anderen relevanten Endpunkte, v. a. auch zum Nutzen, müsste mindestens die Nichtunterlegenheit gesichert sein. Ob das mit diesem indirekten Vergleich wirklich belegt ist, wird bezweifelt.

Ein „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ ist nach Auffassung der AkdÄ durch die vorgelegten Daten nicht ausreichend belegt.

„Ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ würde von „gering“ bis „erheblich“ bedeuten können. Nach Auffassung der AkdÄ wäre allenfalls ein „geringer Zusatznutzen“ gerechtfertigt; aber auch dieser ist aus den vorgelegten Daten nicht ausreichend sicher abzuleiten.

Zusammenfassende Bewertung

Nach Auffassung der AkdÄ ist ein Zusatznutzen für APA gegenüber DOC + Prednison in der zu beurteilenden Indikation anhand der vorgelegten Daten nicht ausreichend belegt. Das IQWiG stützt seine Bewertung „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ lediglich auf die geringere Rate an SUE in einem indirekten Vergleich. Zwar ist eine bessere Verträglichkeit von APA im Vergleich zu DOC + Prednison plausibel; hierfür ist jedoch eine validere Datenbasis zu fordern (s. o.). Aus praktischen Erfahrungen heraus ist zu erwarten, dass sich der Nutzen bei so unterschiedlichen Therapiestrategien nicht homogen auf die Subgruppen verteilt, sondern von Allgemeinzustand und Tumorumfang abhängt. Dies lässt sich aber in indirekten Vergleichen nicht ausreichend belegen.

DOC + Prednison wird zwar vom G-BA als ZVT genannt. Für die klinische Praxis relevanter wäre aber ein Vergleich mit ABI + Prednison (oder Enzalutamid).

Fazit

Die AkdÄ sieht anhand der vorgelegten Daten **keinen Zusatznutzen** für Apalutamid im Vergleich zu der vom pU gewählten ZVT.

Literaturverzeichnis

1. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html#sprg234240. Letzter Zugriff: 14. Mai 2019.
2. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2013/2014 – Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 9. März 2020). 11. Ausgabe; Berlin, Stand: 2017.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2018-04.pdf (letzter Zugriff: 14. Mai 2019). AWMF-Register-Nummer: 043/022OL. Langversion 5.0, Stand: April 2018.
4. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Erleada® 60 mg Filmtabletten". Stand: Januar 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use): <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-589/AM-RL-VI-Off-label-2020-04-01.pdf> (letzter Zugriff: 10. Juni 2020). Berlin, 1. April 2020.
6. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP et al.: ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2974-2986.
7. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 686-700.
8. Fizazi K, Tran N, Fein L et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352-360.
9. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al.: Enzalutamide with standard first-Line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121-131.
10. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Docetaxel-ratiopharm® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2019.
11. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13-24.
12. James ND, Sydes MR, Clarke NW et al.: Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multi-arm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-1177.
13. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2019; 381: 13-24.
14. Androgen ablation therapy with or without chemotherapy in treating patients with metastatic prostate cancer (CHAARTED): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00309985>. Letzter Zugriff: 12. Juni 2020.
15. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 1080-1087.