

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

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

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apalutamid

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

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

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

Ergebnisse

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

Studiendesign

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial

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

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatische Progression

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

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

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

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

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

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

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

spezifische UEs

- spezifische schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

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

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

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

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

- spezifische SUEs

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

- spezifische UEs

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

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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

Tabelle 3: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

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