

## 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 <sup>a</sup>
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 <sup>b</sup>
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 $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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 <sup>b</sup>	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.