

## **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 25.02.2020 übermittelt.

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

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC).

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Apalutamid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgen-deprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index <math>\geq</math> 70 %): konventionelle ADT<sup>b</sup> in Kombination mit Docetaxel<sup>c</sup> und Prednison oder Prednisolon</li> </ul> <p style="text-align: center;">oder<sup>d</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT<sup>b</sup> in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednisolon oder Prednison + ADT sowie Abirateronacetat + Prednisolon oder Prednison + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>	

Die auf Basis der zweckmäßigen Vergleichstherapie definierten Patientenpopulationen in Tabelle 2 sind nicht vollständig disjunkt, überlappen sich aber auch nicht vollständig. Die Schnittmenge dieser Patientenpopulationen umfasst Patienten mit mHSPC mit folgenden Krankheitscharakteristika: guter Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index  $\geq$  70 %), Hochrisiko-Prostatakarzinom, neu diagnostiziertes Prostatakarzinom. Nur für die Patienten dieser Schnittmenge gelten beide aufgeführten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU benennt eine konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 (RCTs) herangezogen.

## **Ergebnisse**

### ***Studienpool des pU***

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich für die Bewertung von Apalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT vor. Der Studienpool des pU umfasst folgende RCTs:

- Intervention: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT: Studie TITAN
- Vergleichstherapie: Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT vs. ADT: Studien STAMPEDE, GETUG, CHAARTED

Die vom pU zu Vergleichstherapie vorgelegten Studien GETUG und CHAARTED sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

In der RCT GETUG wurde im Interventionsarm Docetaxel + ADT mit Dexamethason als Begleitbehandlung über maximal 9 Zyklen eingesetzt. Insgesamt erhielten die Studienpatienten im Median 8 Zyklen Docetaxel. Gemäß der Fachinformation soll Docetaxel bei Patienten mit mHSPC aber nur für maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Des Weiteren erfolgte in der Studie GETUG, anders als für die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, keine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon. Insgesamt bildet die im Interventionsarm der Studie GETUG eingesetzte Therapie mit Docetaxel + ADT nicht die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab.

In der RCT CHAARTED erfolgte im Interventionsarm zusätzlich zur Behandlung mit Docetaxel (maximal 6 Zyklen; + Dexamethason) keine Gabe von Prednison oder Prednisolon. Die im Interventionsarm der Studie CHAARTED eingesetzte Therapie bildet daher nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie ab.

### ***Studienpool der vorliegenden Bewertung***

Da im relevanten Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Apalutamid + ADT vorliegt und in dieser RCT Placebo + ADT als Vergleich eingesetzt wurde, kommt übereinstimmend mit dem pU für einen adjustierten indirekten Vergleich ausschließlich ADT als Brückenkomparator infrage.

Der Studienpool des adjustierten indirekten Vergleichs der vorliegenden Bewertung umfasst die Studie TITAN auf der Seite von Apalutamid + ADT und die Studie STAMPEDE auf der Seite von Docetaxel + Prednisolon + ADT.

### ***Studiendesign***

#### **TITAN (Studie mit Apalutamid + ADT)**

Die Studie TITAN ist eine doppelblinde, randomisierte Studie, in der Apalutamid 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. Die Behandlung mit Apalutamid erfolgte gemäß dem deutschen Zulassungsstatus.

Die Studie TITAN wurde 2015 begonnen und ist noch laufend.

#### STAMPEDE (Studie mit Docetaxel + Prednisolon + ADT)

Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine randomisierte, offene, mehrarmige und mehrstufige Plattformstudie zum Vergleich verschiedener systemischer Wirkstoffe (insgesamt 12 Arme) beim fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom.

In die Studie STAMPEDE wurden erwachsene Männer mit hormonsensitivem Prostatakarzinom eingeschlossen, für die eine langfristige Behandlung mit ADT geplant war, und deren Krankheitsbild einer der 3 folgenden Kriterien entsprach:

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist allein der Parallelgruppenvergleich zwischen dem Docetaxel + 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 (siehe dazu unten die detaillierte Beschreibung der relevanten Patientenpopulation).

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

Begonnen wurde die Studie STAMPEDE im Jahr 2005 und ist noch laufend.

#### 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 hormonsensitives Prostatakarzinom auf. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist gemäß der Zulassung von Apalutamid nur die Teilpopulation der Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen relevant.

Der pU legt eine Teilpopulation der Studie STAMPEDE vor, die ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen einschließt.

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

### ***Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich***

Insgesamt werden die Studiendesigns und jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen der Studien TITAN und STAMPEDE als hinreichend ähnlich für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT angesehen. Auf Ebene des Endpunkts skelettbezogene Ereignisse liegen allerdings Unterschiede vor, sodass für diesen Endpunkt kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt wird.

### ***Verzerrungspotenzial***

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien TITAN und STAMPEDE als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene ergibt sich für die Studie TITAN für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, Morbidität sowie Abbruch wegen UEs ein niedriges Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für die Studie STAMPEDE ergibt sich für alle in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial.

### ***Ergebnisse***

#### ***Mortalität***

##### **Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Apalutamid + ADT und Docetaxel + Prednisolon + ADT. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zusätzlich zu den Ergebnissen für den Endpunkt Gesamtüberleben legt der pU im Dossier Daten zur Validierung des rPFS als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die Daten zur Validierung sind jedoch nicht geeignet, die Validität von rPFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben in der vorliegenden Indikation zu zeigen. Daher wird in der Nutzenbewertung rPFS nicht als valides Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet.

## *Morbidität*

### *Skelettbezogene Ereignisse*

In den Studien TITAN und STAMPEDE zeigen sich im jeweiligen Brückenkomparatorarm zu allen Zeitpunkten deutlich unterschiedliche Raten an Patienten mit Ereignis, die die endpunktbezogene Ähnlichkeit beider Studien infrage stellt. In beiden Studien war zwar eine medikamentöse Prophylaxe der skelettbezogenen Ereignisse grundsätzlich erlaubt, jedoch liegen keine Angaben dazu vor bei wie vielen Patienten und mit welchen Wirkstoffen eine Begleitbehandlung für skelettbezogene Ereignisse tatsächlich eingesetzt wurde.

Somit liegen für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse keine für einen adjustierten indirekten Vergleich verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den Studien TITAN und STAMPEDE unterschiedliche Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, damit liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## *Nebenwirkungen*

### *SUEs*

Für den Endpunkt SUEs liegt auf der Seite von Apalutamid + ADT des adjustierten indirekten Vergleichs das Ergebnis aus nur einer Studie (TITAN) mit hohem endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial vor. Die Voraussetzungen, um aus einem adjustierten indirekten Vergleich Aussagen mit ausreichender Ergebnissicherheit zum Zusatznutzen ableiten zu können, sind damit zunächst nicht erfüllt. Für diesen Endpunkt zeigt sich aber sowohl in der Studie STAMPEDE als auch im adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Placebo + ADT bzw. ADT jeweils eine große Effektschätzung. Es ist in der vorliegenden Datensituation nicht davon auszugehen, dass der Vorteil im adjustierten indirekten Vergleich durch potenzielle Verzerrungen vollständig infrage gestellt wird. Damit besteht trotz des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in der Studie TITAN eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit, den vorliegenden Effekt interpretieren zu können. Daher ist in der vorliegenden Situation die Ableitung von einem Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT möglich.

Der adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt SUE zeigt einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednison + ADT. Aufgrund der Datenlage in der Studie STAMPEDE, bezieht sich diese Aussage auf den Zeitraum von 6 bis 7 Monaten ab Randomisierung. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Apalutamid + ATD. Die Größe des Effekts lässt sich aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation allerdings nicht quantifizieren.

schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

Für die Ergebnisse zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt in der Studie TITAN ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Damit ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen ausschließlich für die Interventionsseite des indirekten Vergleichs Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Docetaxel + Prednisolon + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

**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 Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich ausschließlich ein positiver Effekt für Apalutamid + ADT in der Kategorie Nebenwirkungen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mHSPC und einem guten Allgemeinzustand einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Apalutamid gegenüber der konventionellen ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon.

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

Tabelle 3: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgen-deprivationstherapie (ADT)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nur für Patienten mit Fernmetastasen (M1-Stadium) und gutem Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0 bis 1 bzw. Karnofsky Index <math>\geq</math> 70 %): konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon</li>   <li>oder<sup>d</sup></li>   <li>▪ nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom: konventionelle ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon</li> </ul>	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>b, c</sup>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. In die Studien TITAN wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. In der Studie STAMPEDE war der Einschluss von Patienten mit WHO-PS 2 erlaubt. Überwiegend wiesen jedoch Patienten mit einem WHO-PS von 0 auf. Genaue Angaben zur Anzahl der Patienten mit WHO-PS 2 liegen nicht vor. Die Aussage zum Zusatznutzen bezieht sich daher auf Patienten in einem guten Allgemeinzustand (nach ECOG-PS / WHO-PS 0-1).</p> <p>c. Patienten mit Hirnmetastasen waren in den Studien TITAN und STAMPEDE ausgeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Ergebnisse auf Patienten mit Hirnmetastasen übertragen werden können.</p> <p>d. Die genannten Therapien stellen für die jeweils angegebene Teilpopulation zweckmäßige Vergleichstherapien dar. Die Teilpopulationen ergeben eine Schnittmenge. Nur für diese Schnittmenge stellen Docetaxel + Prednisolon oder Prednison + ADT sowie Abirateronacetat + Prednisolon oder Prednison + ADT alternative zweckmäßige Vergleichstherapien dar („oder-Verknüpfung“).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; WHO-PS: World Health Organization-Performance Status</p>		

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