



IQWiG-Berichte – Nr. 954

# **Apalutamid (Prostatakarzinom) –**

## **Addendum zum Auftrag A20-20**

### **Addendum**

Auftrag: A20-62  
Version: 1.0  
Stand: 06.08.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Apalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-20

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

28.07.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-62

## **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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Ana Liberman
- Lars Beckmann
- Katharina Biester

**Schlagwörter:** Apalutamid, Prostatatumoren, Nutzenbewertung, NCT02489318

**Keywords:** Apalutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02489318

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>v</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Einfluss der Studie CHAARTED auf die Ergebnisse des adjustierten         indirekten Vergleichs aus der Dossierbewertung A20-20 .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Zusammenfassung.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>5</b>
<b>Anhang A – Charakteristika der Studie CHAARTED.....</b>	<b>8</b>
<b>Anhang B – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zum Endpunkt     Gesamtüberleben einschließlich der Studie CHAARTED .....</b>	<b>10</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT.....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CHAARTED – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + ADT vs. ADT.....	8
Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen in der Studie CHAARTED – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + ADT vs. ADT.....	9
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT.....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FACT-P	Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.07.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-20 (Apalutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Apalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgen-deprivationstherapie (ADT) hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] einen adjustierten indirekten Vergleich zum Vergleich von Apalutamid + ADT gegenüber Docetaxel + ADT über den Brückenkompator Placebo + ADT bzw. ADT vorgelegt. Dabei umfasste der Studienpool des pU folgende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs):

- Intervention: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT: Studie TITAN [3-5]
- Vergleichstherapie: Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT vs. ADT: Studien STAMPEDE [6-12], GETUG [13-15], CHAARTED [16-20]

In der Dossierbewertung zum Auftrag A20-20 wurde für den adjustierten indirekten Vergleich die Studie TITAN für die Intervention und die Studie STAMPEDE für die Vergleichstherapie herangezogen.

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA weitere Auswertungen. Er hat deshalb das IQWiG damit beauftragt, den Einfluss der Studie CHAARTED auf die Ergebnisse der Dossierbewertung zu bewerten unter der Annahme, dass die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich gegeben ist.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Die Studie CHAARTED wurde in der Dossierbewertung zum Auftrag A20-20 für den adjustierten indirekten Vergleich nicht berücksichtigt, da im Docetaxel + ADT-Arm eine begleitende Gabe von Prednison oder Prednisolon nicht vorgesehen war. Somit entsprach die Behandlung nicht den Vorgaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In die Dossierbewertung A20-20 wurde für den adjustierten indirekten Vergleich daher ausschließlich die Studie STAMPEDE für die Vergleichstherapie herangezogen. Hier wurde Prednisolon zusätzlich zur Behandlung mit Docetaxel + ADT verabreicht.

### 2.1 Einfluss der Studie CHAARTED auf die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs aus der Dossierbewertung A20-20

Wie bereits oben beschrieben, wurde die Studie CHAARTED vom pU in seinem Dossier neben weiteren Studien für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Apalutamid + ADT gegenüber Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT über den Brückenkompator Placebo + ADT bzw. ADT auf der Seite der Vergleichstherapie vorgelegt.

Die Studie CHAARTED ist eine unverblindete, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Docetaxel + ADT mit einer Behandlung mit ADT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom. Insgesamt wurden 790 Patienten in die Studie randomisiert, 397 Patienten in den Docetaxel + ADT-Arm und 393 Patienten in den ADT-Arm. Eine Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A20-20 und Tabellen zu Studien- und Interventionscharakteristika finden sich in Anhang A des vorliegenden Dokuments.

In der Studie CHAARTED sind für den adjustierten indirekten Vergleich zunächst diejenigen Endpunkte potenziell relevant, die auch auf der Interventionsseite in der Studie TITAN erhoben wurden. Tabelle 1 zeigt, für welche patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien potenziell geeignete Daten für den adjustierten indirekten Vergleich zur Verfügung stehen.



Tabelle 1: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT

Studie	Endpunkte					
	Gesamtüberleben	Skeletbezogene Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs
<b>RCT mit Apalutamid + ADT</b>						
TITAN	ja	ja <sup>a</sup>	ja <sup>b, c</sup>	ja	ja <sup>d</sup>	ja
<b>RCT mit Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT</b>						
CHAARTED (ohne Prednison / Prednisolon im Vergleichsarm)	ja	nein	ja <sup>b, c</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>	nein <sup>e</sup>
STAMPEDE (mit Prednisolon im Vergleichsarm)	ja	ja <sup>a</sup>	nein <sup>f</sup>	ja	ja <sup>d</sup>	nein <sup>g</sup>
<p>a. Für den Endpunkt wurde der Dossierbewertung A20-20 wegen nicht hinreichender Ähnlichkeit kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Beschreibung in Dossierbewertung A20-20).</p> <p>b. erhoben mittels FACT-P</p> <p>c. Für den Endpunkt wird wegen nicht hinreichender Ergebnissicherheit der Effektschätzung kein indirekter Vergleich durchgeführt.</p> <p>d. Für den Endpunkt wurde in der Dossierbewertung A20-20 wegen nicht hinreichender Ergebnissicherheit der Effektschätzung kein indirekter Vergleich durchgeführt (siehe Beschreibung in Dossierbewertung A20-20).</p> <p>e. keine adäquaten Analysen vorhanden</p> <p>f. In der Studie wurde zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Daher ist kein indirekter Vergleich möglich.</p> <p>g. keine Angaben zum Endpunkt vorhanden</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Im Folgenden werden die Auswirkungen einer Berücksichtigung Studie CHAARTED auf das Ergebnis der Dossierbewertung A20-20 erläutert.

## Ergebnisse unter Einschluss der Studie CHAARTED

### Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Einschluss der Studie CHAARTED in den adjustierten indirekten Vergleich für den Endpunkt Gesamtüberleben hat qualitativ keine Auswirkung auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben in der Nutzenbewertung zum Auftrag A20-20.

Das Ergebnis zum Gesamtüberleben aus der Studie CHAARTED weist, wie auch für die Ergebnisse der Studien TITAN und STAMPEDE, ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Auf Basis des adjustierten indirekten Vergleiches zwischen Apalutamid + ADT gegenüber Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT unter Berücksichtigung der Studie CHAARTED zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Anhang B). Dies entspricht dem Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Nutzenbewertung zum Auftrag A20-20.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Der Einschluss der Studie CHAARTED in die Nutzenbewertung zum Auftrag A20-20 bleibt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Konsequenz und würde damit das Ergebnis der Nutzenbewertung zum Auftrag A20-20 nicht ändern.

In den Studien TITAN und CHAARTED wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität zwar jeweils mittels FACT-P erhoben. Allerdings wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für das Ergebnis dieses Endpunkts aus der Studie CHAARTED wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Damit wäre eine Effektschätzung im adjustierten indirekten Vergleich für diesen Endpunkt nicht ausreichend ergebnissicher und es würde entsprechend kein adjustierter indirekter Vergleich mit den Studien TITAN und CHAARTED durchgeführt werden. In der Dossierbewertung A20-20 wurde mit den Studien TITAN und STAMPEDE ebenfalls kein adjustierter indirekter Vergleich zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt, weil in den Studien jeweils unterschiedliche Erhebungsinstrumente eingesetzt wurden (siehe Tabelle 1).

### ***Nebenwirkungen***

Der Einschluss der Studie CHAARTED in die Nutzenbewertung zum Auftrag A20-20 bleibt für die Endpunkte zu Nebenwirkungen ohne Konsequenz, da für die Studie keine entsprechende für adjustierte indirekte Vergleiche geeigneten Daten vorliegen. In der Studie CHAARTED wurden die Endpunkte zu Nebenwirkungen im Vergleichsarm nicht routinemäßig erhoben. Davon unbenommen liegen zu keinem dieser Endpunkte Ereigniszeitanalysen vor, die für den Einschluss der Studiendaten in den adjustierten indirekten Vergleich notwendig wären.

## **2.2 Zusammenfassung**

Der Einschluss der Studie CHAARTED in die Bewertung des Zusatznutzens von Apalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat auf das Ergebnis der Dossierbewertung A20-20 keinen Einfluss. Die Aussagen zum Zusatznutzen von Apalutamid aus der Dossierbewertung A20-20 würden sich unter Berücksichtigung der Studie CHAARTED nicht ändern.

### 3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-20 [online]. 28.05.2020 [Zugriff: 02.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 919). URL: [https://www.iqwig.de/download/A20-20\\_Apalutamid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A20-20_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
2. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 24.02.2020 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/#dossier>.
3. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(1): 13-24.
4. Aragon Pharmaceuticals. A study of apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT in participants with mHSPC (TITAN): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 06.03.2020 [Zugriff: 18.03.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318>.
5. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20(11): 1518-1530.
6. James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017; 377(4): 338-351.
7. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019; 30(12): 1992-2003.
8. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR 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, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10024): 1163-1177.
9. Medical Research Council. Systemic therapy in advancing or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy (STAMPEDE): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 21.02.2020 [Zugriff: 11.05.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268476>.

10. MRC Clinical Trials Unit at UCL. STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy; a multi-arm multi-stage randomised controlled trial; protocol; version 8.0 [online]. 02.09.2011 [Zugriff: 12.05.2020]. URL: [http://www.stampedetrial.org/media/1079/mrcctu-stampepe-protocol-v80\\_superseded.pdf](http://www.stampedetrial.org/media/1079/mrcctu-stampepe-protocol-v80_superseded.pdf).
11. MRC Clinical Trials Unit at UCL. STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy; a multi-arm multi-stage randomised controlled trial; statistical analysis plan; version 1.00. 2015.
12. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018; 29(5): 1235-1248.
13. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018; 73(6): 847-855.
14. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016; 70(2): 256-262.
15. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 149-158.
16. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(8): 737-746.
17. Morgans AK, Chen YH, Sweeney CJ, Jarrard DF, Plimack ER, Gartrell BA et al. Quality of Life during treatment with chemohormonal therapy: analysis of E3805 chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(11): 1088-1095.
18. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM 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(11): 1080-1087.
19. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Androgen ablation therapy with or without chemotherapy in treating patients with metastatic prostate cancer (CHAARTED): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 24.09.2019 [Zugriff: 11.05.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309985>.

20. Abdel-Rahman O, Cheung WY. Impact of prior local treatment on the outcomes of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16(6): 466-472.

21. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

**Anhang A – Charakteristika der Studie CHAARTED**

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie CHAARTED – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + ADT vs. ADT

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
CHAARTED	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten mit pathologisch oder klinisch bestätigtem metastasiertem Prostatakarzinom und ECOG-PS $\leq 2^b$	Docetaxel + ADT (N = 397) ADT (N = 393)	Screening: k. A.  Behandlung: bis zur Krankheits- progression, bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, bis zur inakzeptablen Toxizität oder ▪ bei Docetaxel: maximal 6 Zyklen à 21 Tage bzw. ▪ bei ADT: bis zur Entwicklung von Resistenz <sup>c</sup>  Beobachtung: maximal bis zu 10 Jahren nach Randomisierung	343 Zentren in den USA  07/2006–k. A.  Datenschnitte: 23.12.2013 (OS) 23.04.2016 (OS) 23.12.2014 (weitere Endpunkte)	primär: Gesamt- überleben sekundär: gesundheits- bezogene Lebensqualität, UEs <sup>d</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patienten mit ECOG-PS 2 waren nur dann geeignet, wenn die Verschlechterung des ECOG-Scores durch die metastasierte Erkrankung begründet war.</p> <p>c. Bei Nichtansprechen auf die Hormontherapie konnten die Patienten im ADT-Arm zu Docetaxel-Therapie wechseln.</p> <p>d. Im Vergleichsarm wurden die Endpunkte zu Nebenwirkungen UEs nicht routinemäßig erhoben.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patienten; OS: Gesamtüberleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen in der Studie CHAARTED – RCT, direkter Vergleich: Docetaxel + ADT vs. ADT

Studie	Intervention	Vergleich
CHAARTED	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> i. v. am Tag 1 eines Zyklus (maximal 6 Zyklen à 21 Tage) + ADT <sup>a, b</sup>	ADT <sup>a, b</sup>
	<u>Therapieanpassung:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ADT: keine Therapieanpassung</li> <li>▪ Docetaxel: 2 Dosisreduktionen bis auf 55 mg/m<sup>2</sup> wegen Toxizität erlaubt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ADT: keine Therapieanpassung</li> </ul>
	<b>Prämedikation für Docetaxel:</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dexamethason 8 mg oral jeweils 12, 3 und 1 Stunde vor der Infusion</li> </ul>	
	<b>Vorbehandlung</b>	
	<u>Erlaubt:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorherige adjuvante und / oder neoadjuvante ADT über ≤ 24 Monate musste 12 Monate vor Studienbeginn abgeschlossen sein und die Patienten sollten im Anschluss ≥ 12 Monate keine Krankheitsanzeichen aufweisen</li> <li>▪ palliative Radiotherapie, wenn innerhalb von 30 Tagen vor Beginn der ADT gestartet</li> </ul>	
	<u>Nicht erlaubt:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ vorherige adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie</li> <li>▪ Hormontherapie im metastasierten Stadium</li> </ul>	
	<b>Begleitbehandlung:</b>	
	<u>Erlaubt:</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiandrogene (z. B. Bicalutamid, Flutamid), ggf. in Kombination mit 5-alpha-Reduktasehemmer, könnten zusätzlich zur ADT, jedoch nicht allein<sup>c</sup>, verabreicht werden</li> <li>▪ hoch dosierte Bisphosphonate für die Prävention von skelettalen Ereignissen nur bei Annahme vor Studienbeginn (Stratifizierungsfaktor)</li> <li>▪ Calciumcarbonat (500 mg täglich), Vitamin D</li> <li>▪ weitere Medikamente zur Behandlung von Nebenwirkungen</li> </ul>	
	a. chirurgische Kastration oder Gabe von GnRH-Agonisten oder -Antagonisten	
	b. Die ADT konnte bis zu 120 Tage vor der Randomisierung begonnen werden. Eine kombinierte Therapie (chirurgisch und medikamentös), war nach Ermessung des behandelnden Arztes möglich; eine intermittierende Hormontherapie war nicht erlaubt.	
	c. Diese Wirkstoffklasse konnte ≤ 28 Tage vor der medizinischen Kastration auch allein gegeben werden.	
	ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

## Anhang B – Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zum Endpunkt Gesamtüberleben einschließlich der Studie CHAARTED

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich:  
Apalutamid + ADT vs. Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Apalutamid + ADT bzw. Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT		ADT		Apalutamid + ADT vs. Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT HR [95 %-KI]; 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 (%)	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
Studien mit Apalutamid + ADT					
TITAN	525	n. e. 83 (15,8)	527	n. e. 117 (22,2)	0,67 [0,51; 0,89]; 0,005 <sup>a</sup>
Studien mit Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT					
CHAARTED (ohne Prednison / Prednisolon im Vergleichsarm; Datenschnitt: 23.04.2016)	397	57,6 [52,0; 63,9] 188 (47,4)	393	47,2 [41,8; 52,8] 211 (53,7)	0,72 [0,59; 0,89]; 0,002 <sup>b</sup>
STAMPEDE (mit Prednisolon im Vergleichsarm)	362	59,1 [k. A.] 225 (62,2)	724	43,1 [k. A.] 494 (68,2)	0,81 [0,69; 0,95]; 0,003 <sup>c</sup>
Gesamt <sup>d</sup>					0,77 [0,68; 0,88]; < 0,001
<b>Indirekter Vergleich über Brückenkompatoren:</b>					
<b>Apalutamid + ADT vs. Docetaxel (+ Prednisolon) + ADT<sup>e</sup></b>					0,87 [0,64; 1,18]; 0,365
a. Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell, p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Test; Stratifizierungsvariablen: Gleason Score bei Diagnosestellung ( $\leq 7$ Monate vs. $> 7$ Monate), geografische Region (Nord-Amerika / EU vs. andere Länder) sowie Docetaxel Vorbehandlung (ja vs. nein)					
b. Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell, p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Test; Stratifizierungsvariablen: Alter ( $< 70$ Jahre vs. $\geq 70$ Jahre), ECOG-PS ( $\leq 1$ vs. 2), Dauer der adjuvanten Therapie mit ADT ( $< 12$ Monate vs. $\geq 12$ Monate), geplante Anwendung von kombinierter Androgenblockade für mehr als 30 Tage (ja vs. nein) sowie Behandlungen zur Vorbeugung von skelettbezogener Ereignisse (z. B. Zoledronsäure und Denosumab)					
c. Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI) berechnet mittels adjustiertem und stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell, p-Wert mittels stratifiziertem Log-Rank-Test; Adjustierungsvariablen: Lymphknotenstatus (N0 vs. N+ vs. Nx), Alter ( $< 70$ Jahre vs. $\geq 70$ Jahre), ECOG Performance Score (0 vs. 1), Anwendung von Aspirin / NSAIDs, geplante Anwendung von Strahlentherapie; Stratifizierungsvariablen: Zeitperiode bezüglich der Veränderung des Multiarmdesigns sowie Änderung der Standardbehandlung (ADT).					
d. eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt nach der inversen Varianzmethode					
e. eigene Berechnung, indirekter Vergleich nach Bucher [21]					
ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EU: Europäische Union; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; NSAID: nicht steroidale Antirheumatika					