



IQWiG-Berichte – Nr. 793

Apalutamid (Prostatakarzinom) –

Addendum zum Auftrag A19-09

Addendum

Auftrag: A19-51
Version: 1.0
Stand: 11.07.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Apalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A19-09

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.06.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-51

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Cornelia Rüdig
- Charlotte Guddat
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Apalutamid, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung, NCT01946204

Keywords: Apalutamide, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment, NCT01946204

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Bewertung der Daten des nachgereichten Datenschnitts vom 01.02.2019.....	2
2.2 Ergänzende Analysen zum Datenschnitt vom 19.05.2017	10
2.2.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einschließlich der tödlichen Ereignisse	10
2.2.2 Darstellung der Responderanalysen der EQ-5D VAS.....	11
2.3 Zusammenfassung.....	12
3 Literatur	13
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen des Datenschnitts vom 01.02.2019.....	14
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE (Datenschnitt 19.05.2017)	23
Anhang C – Weitere Ergebnisse zur EQ-5D VAS	24

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	4
Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017 und 01.02.2019)	8
Tabelle 4: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)	9
Tabelle 5: Ergebnisse (SUEs, einschließlich tödliche Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017)	11
Tabelle 6: Apalutamid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität - weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017 und 01.02.2019).....	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	14
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für symptomatische Progression – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	15
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	16
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	17
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	18
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore); Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	19
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs einschließlich tödliche Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	20
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	21
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	22
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs einschließlich tödliche Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017).....	23
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017).....	25
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017).....	26
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	27
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019).....	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.06.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-09 (Apalutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme vom 23.05.2019 [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Auswertungen zur Studie SPARTAN vorgelegt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [3,4].

Der Auftrag des G-BA umfasst folgende Punkte:

- Bewertung der Daten des nachgereichten Datenschnitts vom 01.02.2019¹. Der Auftrag wurde am 04.07.2019 dahin gehend konkretisiert, dass die Daten des nachgereichten Datenschnitts nur bei positiver Beurteilung der Validität dieses Datenschnitts bewertet werden müssen.
- Bewertung nachgereicherter Ereigniszeitanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) einschließlich der tödlichen SUE zum primären Datenschnitt vom 19.05.2017.
- Darstellung der Responderanalysen der Visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) zum primären Datenschnitt vom 19.05.2017 und zum nachgereichten Datenschnitt vom 01.02.2019.

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.

¹ Der Auftragstext des G-BA bezieht sich auf den Datenschnitt vom 03.04.2019. Bei diesem vom pU angegebenen Datum handelt es sich vermutlich um das Datum des Datenbankschlusses (zur Begründung siehe Abschnitt 2.1).

2 Bewertung

2.1 Bewertung der Daten des nachgereichten Datenschnitts vom 01.02.2019

Datenschnitt nicht verwertbar

Der pU hat mit seiner Stellungnahme Daten zu einem weiteren Datenschnitt der Studie SPARTAN nachgereicht. Dieser Datenschnitt ist für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Dies wird im Folgenden begründet:

Der Datenschnitt ist nicht a priori geplant und es ist nicht davon auszugehen, dass er in Unkenntnis der Ergebnisse erstellt wurde. In seiner Stellungnahme [2] gibt der pU an, der nachgereichte Datenschnitt habe am 03.04.2019 stattgefunden und würde Daten bis einschließlich des Clinical Cut-offs vom 01.02.2019 umfassen. Nach Angaben des pU sei der Datenschnitt nach einer formellen Anpassung des Studienprotokolls (03.03.2019) und des Statistischen Analyseplans (04.03.2019) erfolgt [2]. Unklar ist, zu welchem Zeitpunkt der Datenschnitt tatsächlich erfolgte, da der pU die Begriffe Datenschnitt und Clinical Cut-off nicht synonym verwendet. Da er jedoch in der Stellungnahme auch für den 1. Datenschnitt das Datum 19.05.2017 als Clinical Cut-off bezeichnet und zudem in der mündlichen Anhörung [5] das Datum 03.04.2019 vom pU als Database Lock (entspricht dem Datenbankschluss) bezeichnet, ist davon auszugehen, dass das Datum des nachgereichten Datenschnitts der 01.02.2019 ist und es sich bei dem Datum 03.04.2019 um den Datenbankschluss handelt. Aus diesem Grund wird der vom pU nachgereichte Datenschnitt im vorliegenden Addendum durchgehend als Datenschnitt vom 01.02.2019 bezeichnet.

Dem angepassten Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan nach, sollte der neue 2. Datenschnitt nach dem Eintreten von 65 % der für die finale Analyse des Gesamtüberlebens geplanten Anzahl an Ereignissen erfolgen. Die Rationale für dieses Kriterium, aus dem sich das Datum für den 2. Datenschnitt ergibt (01.02.2019), geht weder aus der Stellungnahme des pU noch aus der mündlichen Anhörung hervor. Zudem wurden das Studienprotokoll und der Statistische Analyseplan erst nach diesem Datum angepasst.

Nach dem 1. Datenschnitt vom 19.05.2017 wurde die Studie SPARTAN am 22.07.2017 entblindet. Patienten, die noch im Placeboarm unter Behandlung waren, konnten daraufhin zu einer Behandlung mit Apalutamid wechseln. Diesen Therapiewechsel unternahm der pU nach die verbliebenen 76 (19 %) Patienten. Den Studienunterlagen zufolge waren zum 1. Datenschnitt (19.05.2017) im Placeboarm noch 119 Patienten unter Behandlung. Aus der Differenz dieser Zahlen ergeben sich 43 weitere Patienten. Zu diesen liegen keine Informationen vor, z. B. ob sie zwischen dem 19.05.2017 und dem 22.07.2017 die Therapie abgebrochen haben.

Zusammenfassend wird der nachgereichte Datenschnitt vom 01.02.2019 aus den oben beschriebenen Gründen als nicht verwertbar für die Nutzenbewertung angesehen. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts werden jedoch nachfolgend ergänzend dargestellt und

beschrieben, die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden ergänzend in Anhang A dargestellt.

Weitere verzerrende Aspekte

Unabhängig von der Verwertbarkeit des nachgelieferten Datenschnitts ergeben sich für Ergebnisse einzelner Endpunkte neben den in der Nutzenbewertung beschriebenen Punkten weitere potenziell verzerrende Aspekte. So hat der Wechsel von 19 % der Patienten des Placeboarms zu einer Behandlung mit Apalutamid nach Entblindung der Studie potenziell Auswirkungen auf die Ergebnisse (ITT-Auswertung) der Endpunkte Gesamtüberleben und symptomatische Progression. Zudem wurde nach der Entblindung der Studie die Krankheitsprogression einschließlich der Symptomatik nicht mehr systematisch, sondern nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes erhoben. Für Endpunkte, die nach dem Therapiewechsel nicht mehr im Placeboarm erhoben wurden (Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs) ergeben sich keine weiteren verzerrenden Aspekte, wie im Folgenden erläutert wird.

Kein relevanter Informationsgewinn bei den Endpunkten zu UEs, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen hat der gewählte Zeitpunkt eines nach Entblindung durchgeführten Datenschnitts keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse, da mit der Entblindung bzw. kurz danach kein Patient des Placeboarms mehr unter Beobachtung stand. Ein Vergleich über das Hazard Ratio bezieht sich nur auf dem Zeitraum, in dem sich in beiden Armen noch Patienten unter Risiko befinden. Daher können sich Ergebnisse zu späteren Datenschnitten nicht stark von denen des 1. Datenschnitts unterscheiden. Dies ist auch an den konkreten Ergebnissen zu erkennen. Allein beim Endpunkt allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs mit Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) ergibt sich eine qualitative Änderung bezogen auf die statistische Signifikanz; das Ergebnis ist nicht länger statistisch signifikant.

Bei den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate [FACT-P]) war zwar nach Behandlungsabbruch eine Nachbeobachtung von bis zu 12 Monaten möglich, allerdings ist anhand der Rückläufe zu sehen, dass in den rund 21 Monaten seit dem 1. Datenschnitt nur wenige Erhebungen im weiteren Studienverlauf hinzugekommen sind. Somit wird auch hier der Zeitpunkt des Datenschnitts keinen relevanten Einfluss auf das jeweilige Ergebnis haben. Auch hier unterscheiden sich die Ergebnisse nur wenig von denen des 1. Datenschnitts.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Angaben zum Studienverlauf, Tabelle 2 und Tabelle 3 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Apalutamid + Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Placebo + ADT bei Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, zusammen.

Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in Tabelle 4 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A.

Tabelle 1: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT	Placebo + ADT
	Datenschnitt 19.05.2017		Datenschnitt 01.02.2019	
SPARTAN	N = 806	N = 401	N = 806	N = 401
Behandlungsdauer [Monate]				
Median [Min; Max]	16,92 [0,1; 42,0]	11,17 [0,1; 37,1]	31,4 [k. A.]	11,5 [k. A.]
Mittelwert (SD)	17,34 (9,5)	12,4 (8,0)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]				
Gesamtüberleben ^a	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Morbidität	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a: Die mediane Beobachtungsdauer zum 1. Datenschnitt vom 19.05.2017 betrug für die Patienten beider Behandlungsarme 20,3 Monate und zum 2. Datenschnitt vom 01.02.2019 rund 41 Monate. Angaben für die einzelnen Studienarme liegen nicht vor.				
ADT: Androgendeprivationstherapie; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus				

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
SPARTAN					
Mortalität					
Gesamtüberleben	806	n. e. 178 (22,1)	401	n. e. 107 (26,7)	0,75 [0,59; 0,96]; 0,020
Morbidität					
symptomatische Progression	806	n. e. [56,28; n. b.] 129 (16,0)	401	n. e. 93 (23,2)	0,56 [0,43; 0,73]; < 0,001
skelettbezogene Ereignisse (pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens)	806	n. e. 44 (5,5)	401	n. e. 31 (7,7)	0,60 [0,38; 0,96]; 0,032
Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie	806	n. e. 64 (7,9)	401	n. e. 46 (11,5)	0,60 [0,41; 0,88]; 0,008
klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumor- progression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie	806	n. e. 39 (4,8)	401	n. e. 30 (7,5)	0,54 [0,33; 0,87]; 0,012

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
SPARTAN					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-P					
Gesamtscore, Verslechterung ^b um ≥ 10 Punkte	806	6,60 [5,55; 8,28] 537 (66,6)	401	8,38 [6,47; 12, 95] 230 (57,4)	1,04 [0,89; 1,22]; 0,623
prostatakarzinom- spezifische Subskala (PCS), Verschlechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	3,84 [3,71; 4,70] 611 (75,8)	401	3,78 [2,86; 4,80] 272 (67,8)	0,97 [0,84; 1,13]
physisches Wohlbefinden (PWB), Verschlechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	6,57 [5,55; 8,38] 520 (64,5)	401	7,43 [5,59; 11,11] 234 (58,4)	0,97 [0,83; 1,14]
soziales / familiäres Wohlbefinden (SWB), Verslechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	7,49 [5,62; 11,11] 465 (57,7)	401	4,90 [3,84; 8,38] 223 (55,6)	0,87 [0,73; 1,02]
emotionales Wohlbefinden (EWB), Verslechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	14,69 [11,07; 18,63] 448 (55,6)	401	14,82 [10,61; 32,99] 181 (45,1)	1,06 [0,89; 1,27]
funktionales Wohlbefinden (FWB), Verslechterung ^b um ≥ 3 Punkte	806	4,63 [3,78; 5,59] 548 (68,0)	401	6,51 [4,70; 9,27] 229 (57,1)	1,15 [0,98; 1,35]
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	803	0,56 [0,46; 0,72] 781 (97,3)	398	0,76 [0,53; 0,92] 373 (93,7)	–
SUEs	803	36, 83 [31,34; 42,45] 276 (34,4)	398	35,25 [28,19; n. b.]; 100 (25,1)	0,84 [0,67; 1,07]; 0,157
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	803	21,85 [18,46; 25,92] 431 (53,7)	398	24,15 [18,43; 29,47] 146 (36,7)	1,11 [0,91; 1,34]; 0,306
Abbruch wegen UEs	803	n. e. 109 (13,6)	398	n. e. 29 (7,3)	1,40 [0,92; 2,13]; 0,113

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019) (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
SPARTAN					
spezifische UEs					
Arthralgie (PT, UEs)	803	n. e. 152 (18,9)	398	n. e. 33 (8,3)	1,74 [1,19; 2,54]; 0,005
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	803	n. e. 52 (6,5)	398	n. e. 1 (0,3)	23,81 [3,29; 172,30]; 0,002
Erkrankungen des Nervensystems (SOC, UEs)	803	38,87 [31,97; n. b.] 319 (39,7)	398	n. e. 93 (23,4)	1,54 [1,22; 1,94]; < 0,001
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	803	n. e. 60 (7,5)	398	n. e. [35,48; n. b.] 46 (11,6)	0,38 [0,25; 0,57]; < 0,001
Hypothyreose (PT, UEs)	803	n. e. 58 (7,2)	398	n. e. 5 (1,3)	4,42 [1,77; 11,07]; 0,002
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs)	803	59,63 [n. b.; n. b.] 56 (7,0)	398	n. e. 6 (1,5)	2,78 [1,19; 6,54]; 0,019
a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja vs. nein), Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)					
b: Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige MID					
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017 und 01.02.2019)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Datenschnitt	Apalutamid + ADT			Placebo + ADT			Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^b MW (SE) ^c	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung ^b MW (SE) ^c	
SPARTAN							
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^d)							
Datenschnitt 19.05.2017	782	76,28 (17,25)	0,04 (0,41)	386	76,91 (16,88)	-0,18 (0,59)	0,22 [-1,18; 1,62]; 0,757
Datenschnitt 01.02.2019	782	76,28 (17,25)	-0,08 (0,41)	386	76,91 (16,88)	-0,35 (0,59)	0,27 [-1,15; 1,69]; 0,709
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden.</p> <p>b: Aus den vom pU gelieferten Unterlagen geht nicht hervor, ob die Auswertung für einen Zeitpunkt oder über einen Zeitraum erfolgte.</p> <p>c: MW und SE sowie MD und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM</p> <p>d: Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; ein positiver Gruppenunterschied entspricht einem Vorteil von Apalutamid.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D: European-Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 4: Subgruppen (Mortalität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
SPARTAN						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65	106	n. e. 12 (11,3)	43	n. e. [38,64; n. b.] 11 (25,6)	0,32 [0,14; 0,77]	0,010
65 bis < 75	307	n. e. [55,79; n. b.] 67 (21,8)	169	n. e. 33 (19,5)	1,05 [0,69; 1,60]	0,806
≥ 75	393	n. e. [52,80; n. b.] 99 (25,2)	189	49,94 [46,29; n. b.] 63 (33,3)	0,71 [0,52; 0,97]	0,034
Gesamt					Interaktion:	0,045 ^b
a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja vs. nein), Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)						
b: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm						
ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Positive Effekte von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT ergeben sich für die Endpunkte Gesamtüberleben, symptomatische Progression und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs mit Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3). Dabei ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Demnach gibt es für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, sowie für Patienten, die mindestens 75 Jahre sind, jeweils ein signifikanter Vorteil von Apalutamid + ADT. Für Patienten im Alter zwischen 65 und 75 Jahren hingegen zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, wobei die Effektschätzung nahe am Nulleffekt liegt. Aufgrund dessen, dass sich das Ergebnis beim mittleren Altersstratum deutlich von denjenigen bei den älteren und jüngeren Patienten unterscheidet, wird das Ergebnis dieser Subgruppenanalyse als nicht sinnvoll interpretierbar angesehen.

Negative Effekte von Apalutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT ergeben sich für spezifischen UEs Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs mit

CTCAE-Grad ≥ 3), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUEs) sowie für die UEs Arthralgie (bevorzugter Begriff [PT]), Erkrankungen des Nervensystems (SOC) und Hypothyreose (PT).

Für alle übrigen Endpunkte zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassung der Bewertung zum Datenschnitt vom 01.02.2019

Die Ergebnisse des nachgelieferten 2. Datenschnitts vom 01.02.2019 sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Grund dafür ist die unklare Rationale für den Zeitpunkt des nicht a priori festgelegten Datenschnitts. Unabhängig davon zeigt sich allein für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Ergebnis, das von der Dossierbewertung A19-09 abweicht. Hier zeigt sich im nachgelieferten Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil von Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen der Dossierbewertung A19-09 [1] ändert sich auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse zum Datenschnitt vom 01.02.2019 nicht. Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich zwar im 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil von Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT mit dem Ausmaß gering. In der Gesamtschau führen die Ergebnisse aber weiterhin zu einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2.2 Ergänzende Analysen zum Datenschnitt vom 19.05.2017

2.2.1 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse einschließlich der tödlichen Ereignisse

Im Dossier des pU [3] lagen keine Ereigniszeitanalysen zu SUEs vor, die sowohl tödliche als auch nicht tödliche SUEs umfassen. Unerwünschte Ereignisse (UEs), die zum Tod geführt haben, hatte der pU als eigenständigen Endpunkt vorgelegt. Mit der Stellungnahme hat der pU nun Ereigniszeitanalysen aller SUEs, einschließlich der Ereignisse, die zum Tod geführt haben, für den Datenschnitt vom 19.05.2017 vorgelegt [2]. Die Daten sind in Tabelle 5 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (SUEs, einschließlich tödliche Ereignisse) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
SPARTAN					
Nebenwirkungen					
SUEs	803	n. e. 204 (25,4)	398	35,25 [25,96; n. b.]; 93 (23,4)	0,80 [0,62; 1,03]; 0,081
<p>a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja vs. nein), Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Im Vergleich zur in der Dossierbewertung A19-09 [1] dargestellten Analyse der SUEs ohne Ereignisse, die zum Tod geführt haben, kommen in der hier dargestellten Analyse aller SUEs (tödliche und nicht tödliche) nur wenige Patienten mit Ereignis hinzu: 5 Patienten unter Apalutamid + ADT und 1 Patient unter Placebo + ADT.

Für den Endpunkt SUEs, einschließlich der Ereignisse, die zum Tod geführt haben, zeigt sich zum Datenschnitt vom 19.05.2017 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Apalutamid + ADT im Vergleich zu abwartendem Vorgehen + ADT.

Dieses Ergebnis unterscheidet sich hinsichtlich der statistischen Signifikanz nicht von dem in der Dossierbewertung A19-09 [1] dargestellten Ergebnis des Endpunkts SUEs ohne Ereignisse, die zum Tod geführt haben.

2.2.2 Darstellung der Responderanalysen der EQ-5D VAS

In Modul 4 seines Dossiers [3] legt der pU Ereigniszeitanalysen jeweils zur Verbesserung und zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte bzw. ≥ 10 Punkte vor. Wie bereits in der Dossierbewertung A19-09 [1] beschrieben, sind diese Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Die Auswertung der Änderung seit Studienbeginn ist daher die für die Bewertung relevante Auswertung.

Die Responderanalysen zur EQ-5D VAS über die Zeit bis zur Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven werden ergänzend in Anhang C dargestellt.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Apalutamid aus der Dossierbewertung A19-09 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Apalutamid unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-09 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 6: 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
<p>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</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-09 [online]. 29.04.2019 [Zugriff: 02.05.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 762). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-09_Apalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. GmbH J-C. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 762: Apalutamid (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-09
[Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/437/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 21.01.2019 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/437/#dossier>.
4. Janssen Research & Development. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer: selective prostate AR targeting with ARN-509 (SPARTAN); study ARN-509-003; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Apalutamid: mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 24.06.2019 [Zugriff: 24.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-437/2019-06-11_Wortprotokoll_Apalutamid_D-437.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen des Datenschnitts vom 01.02.2019

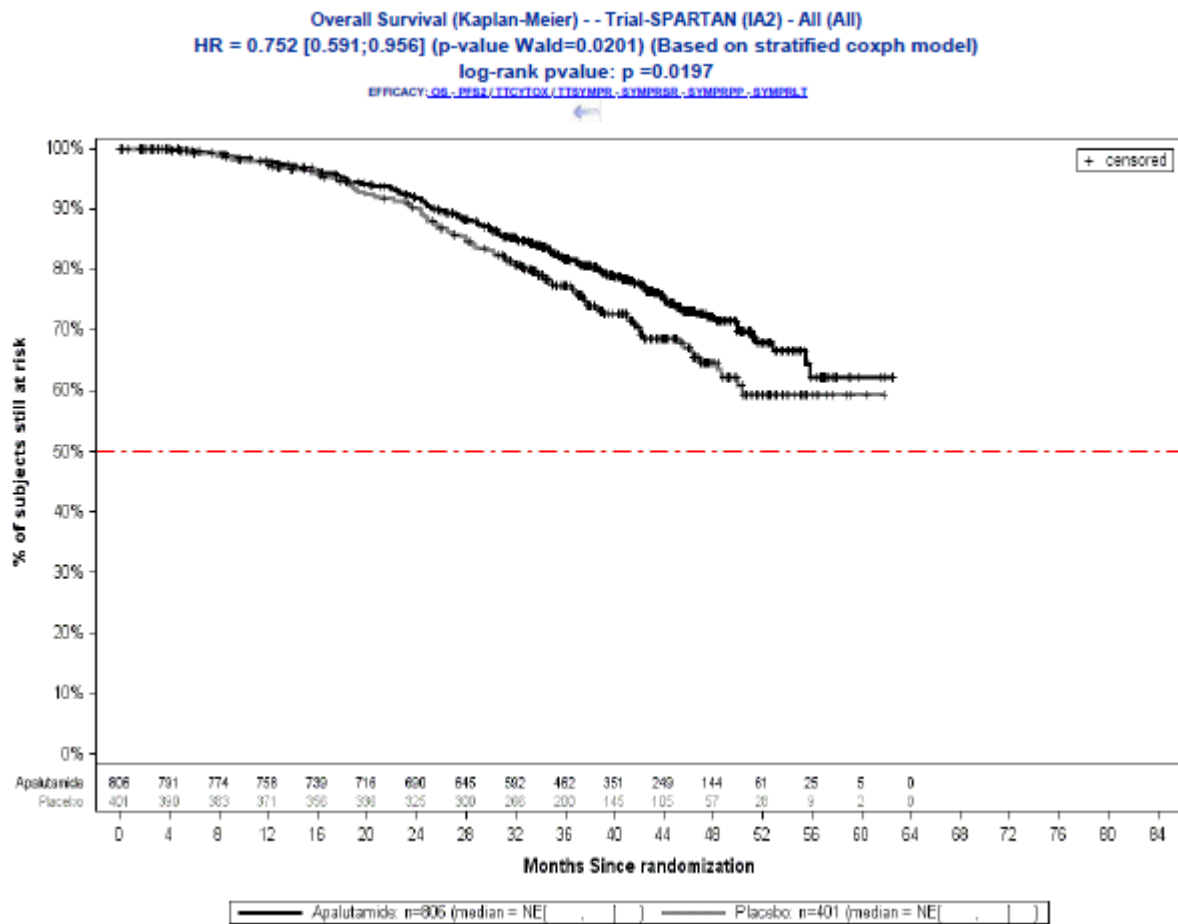


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

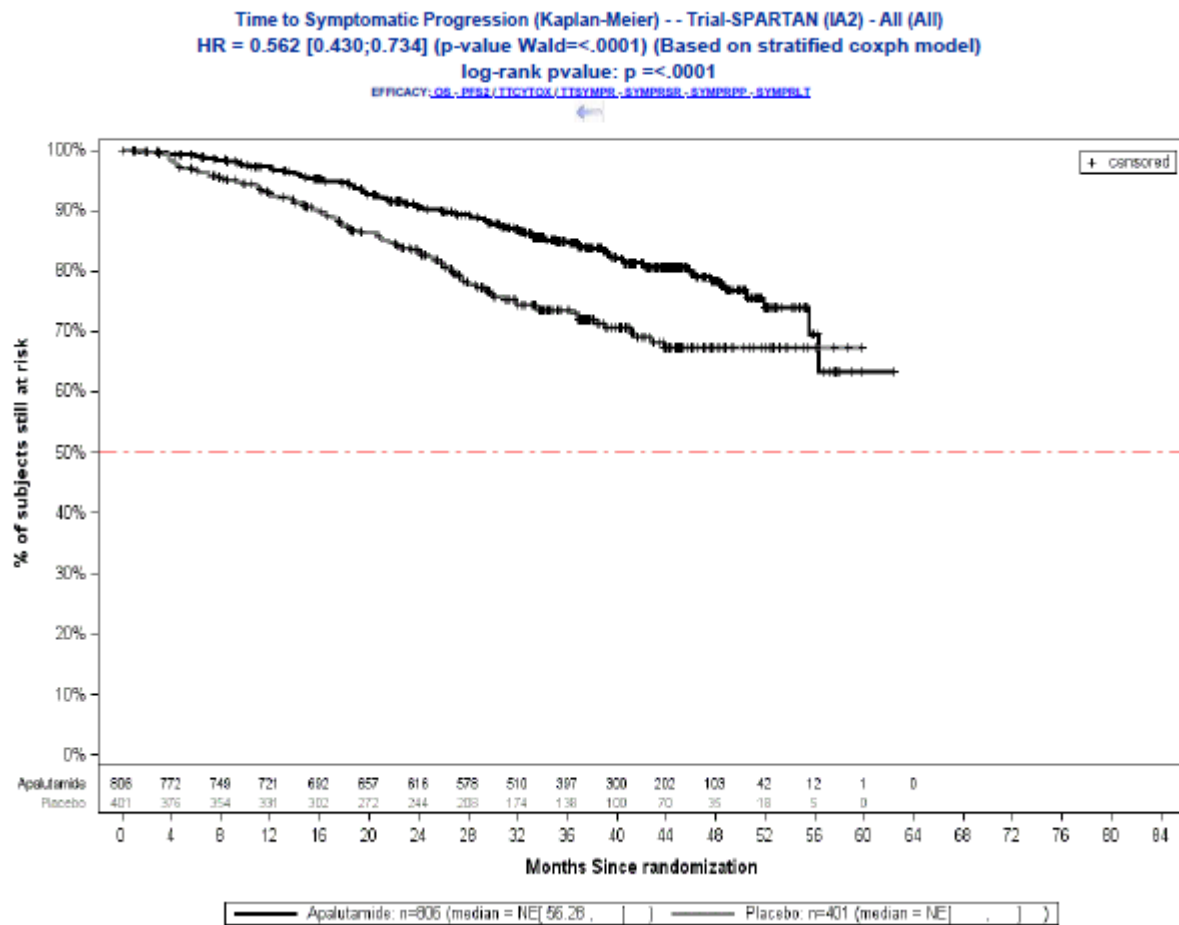


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für symptomatische Progression – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

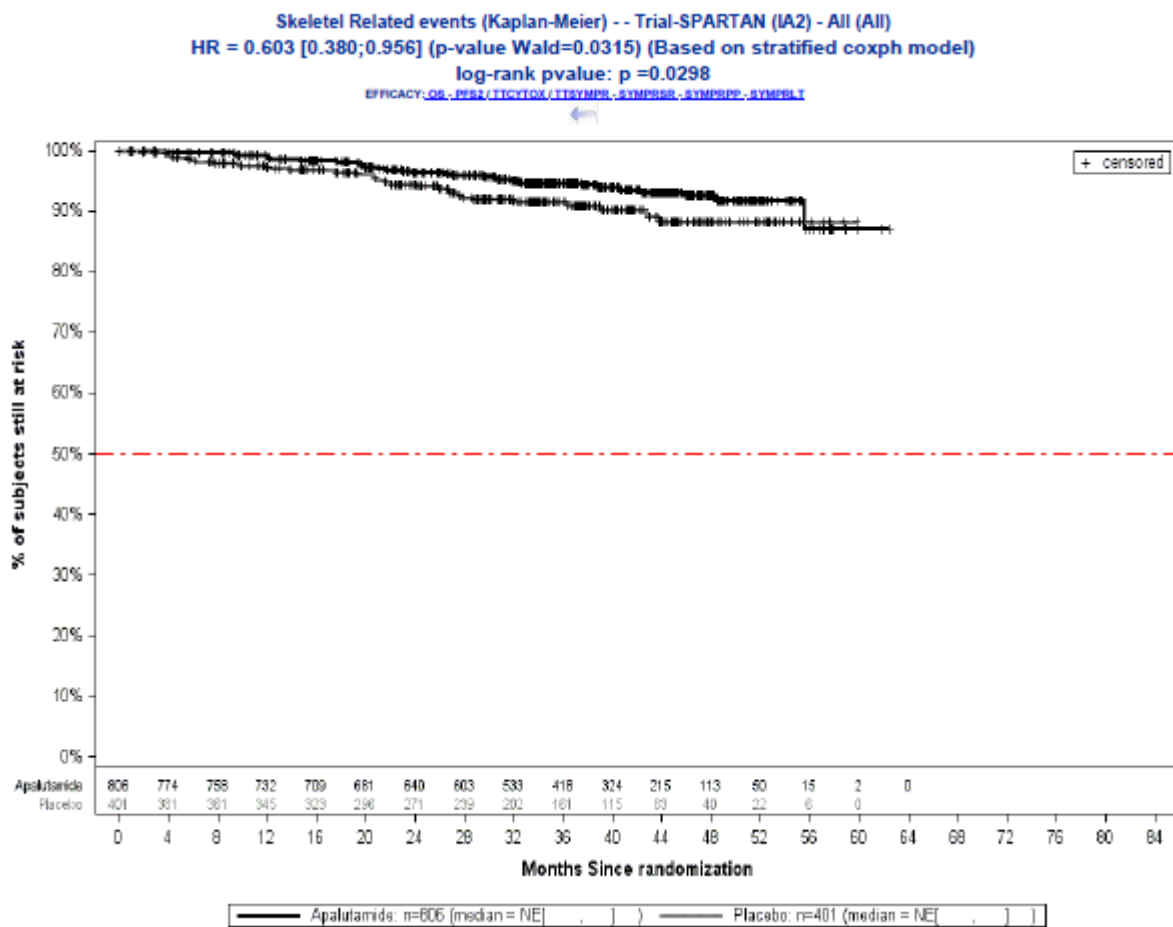


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für skelettbezogene Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

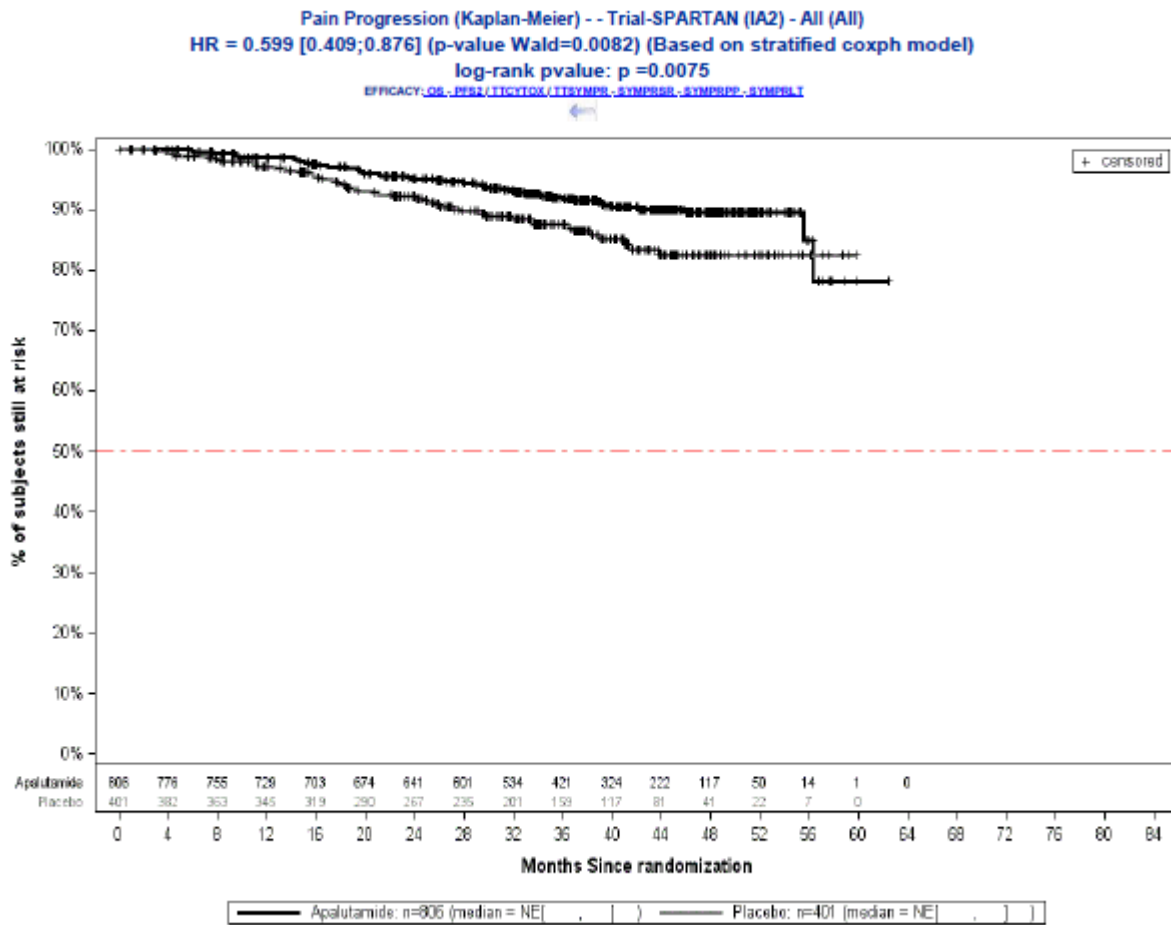


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

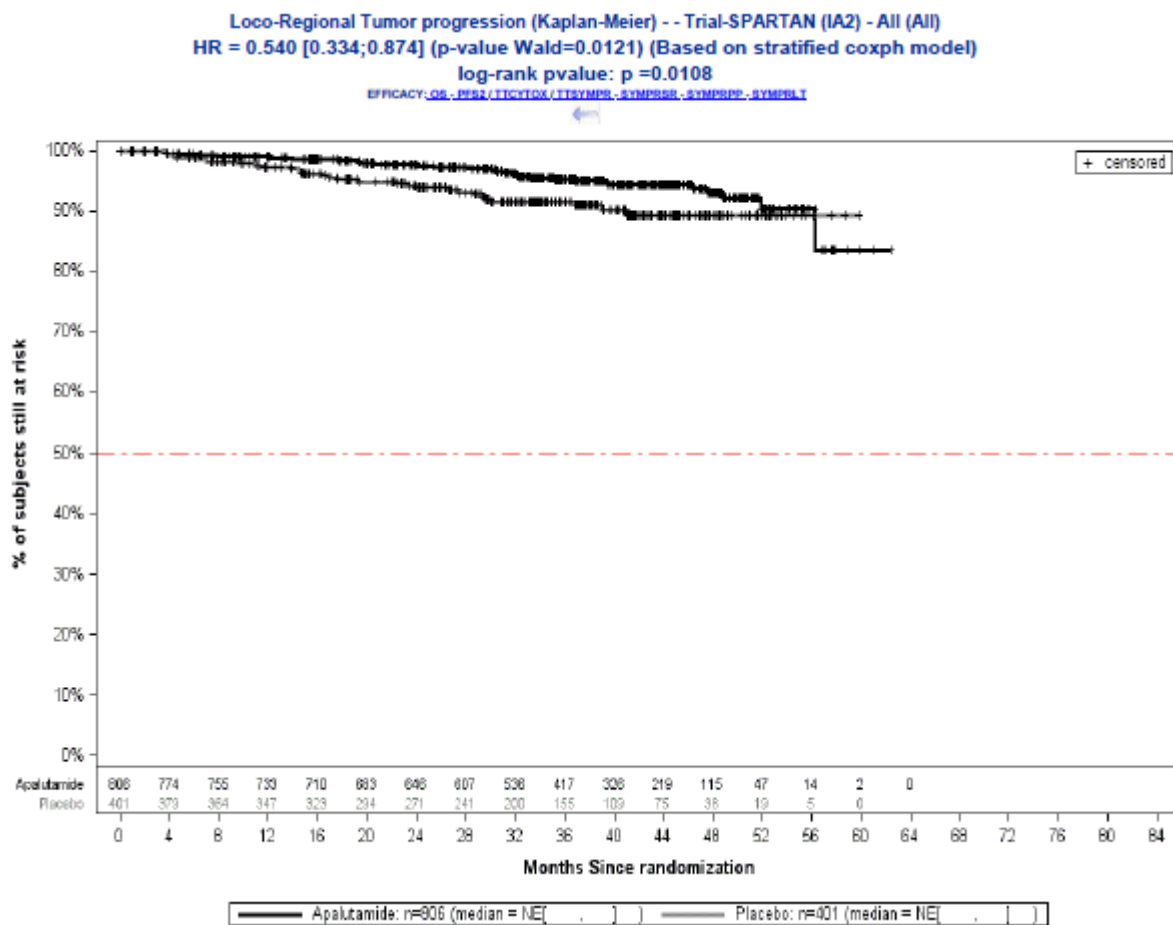


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

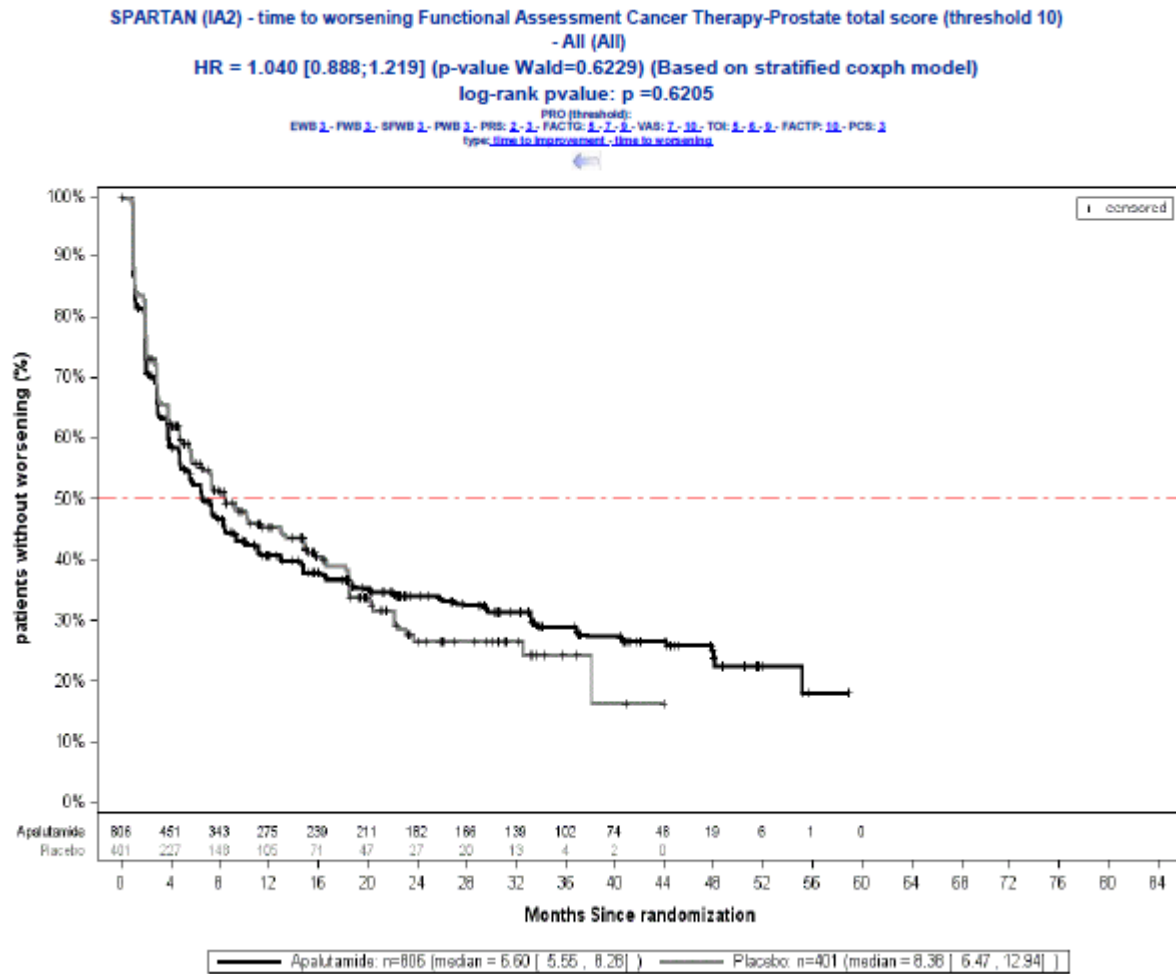


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P-Gesamtscore); Zeit bis zur Verschlechterung – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

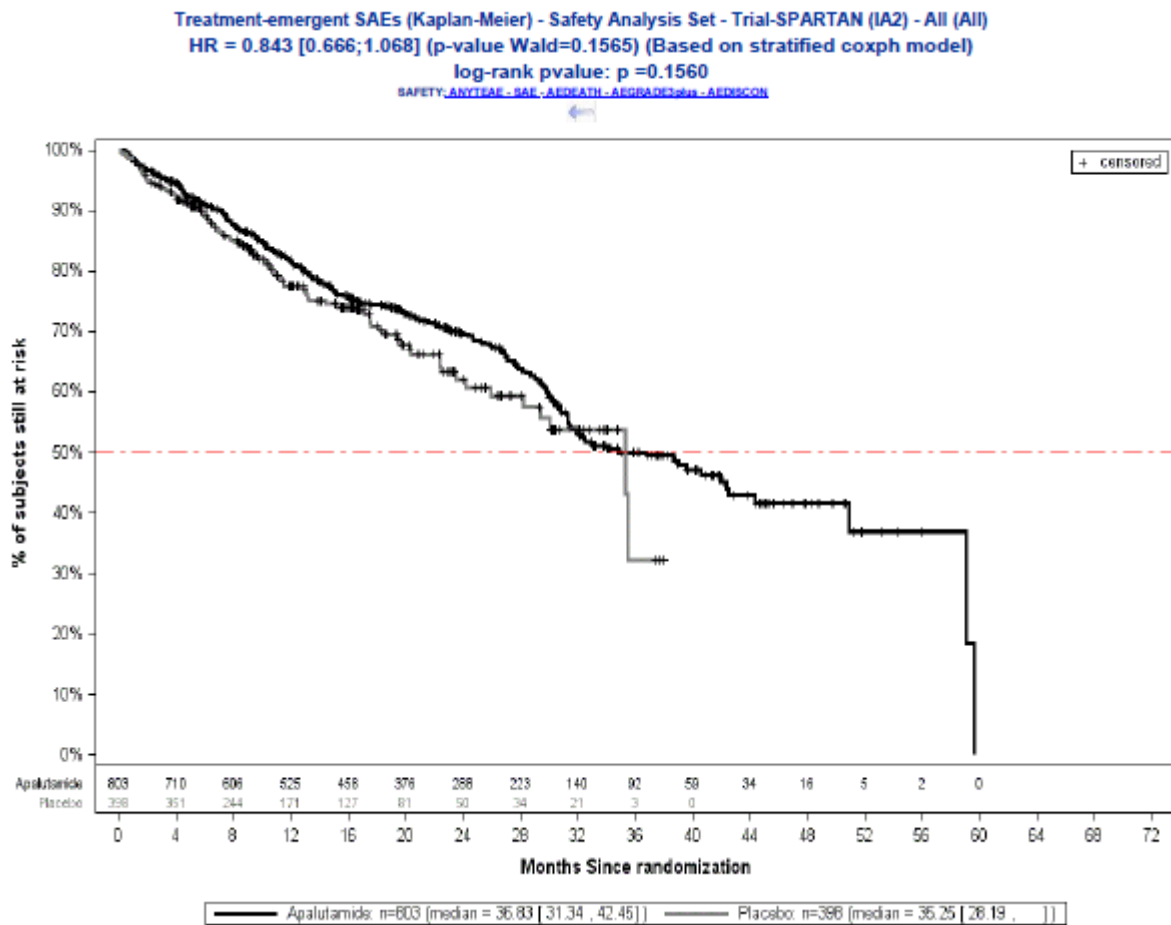


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs einschließlich tödliche Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

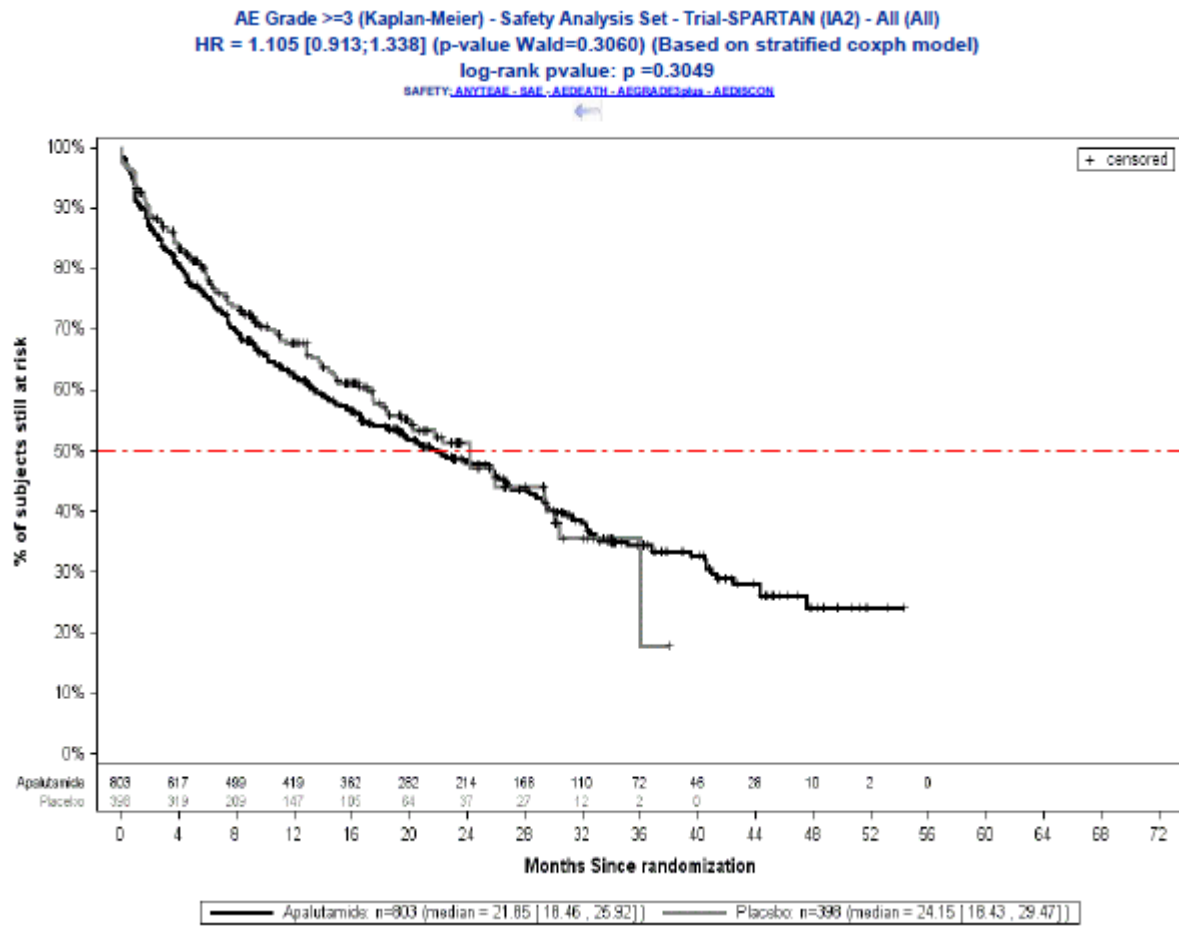


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

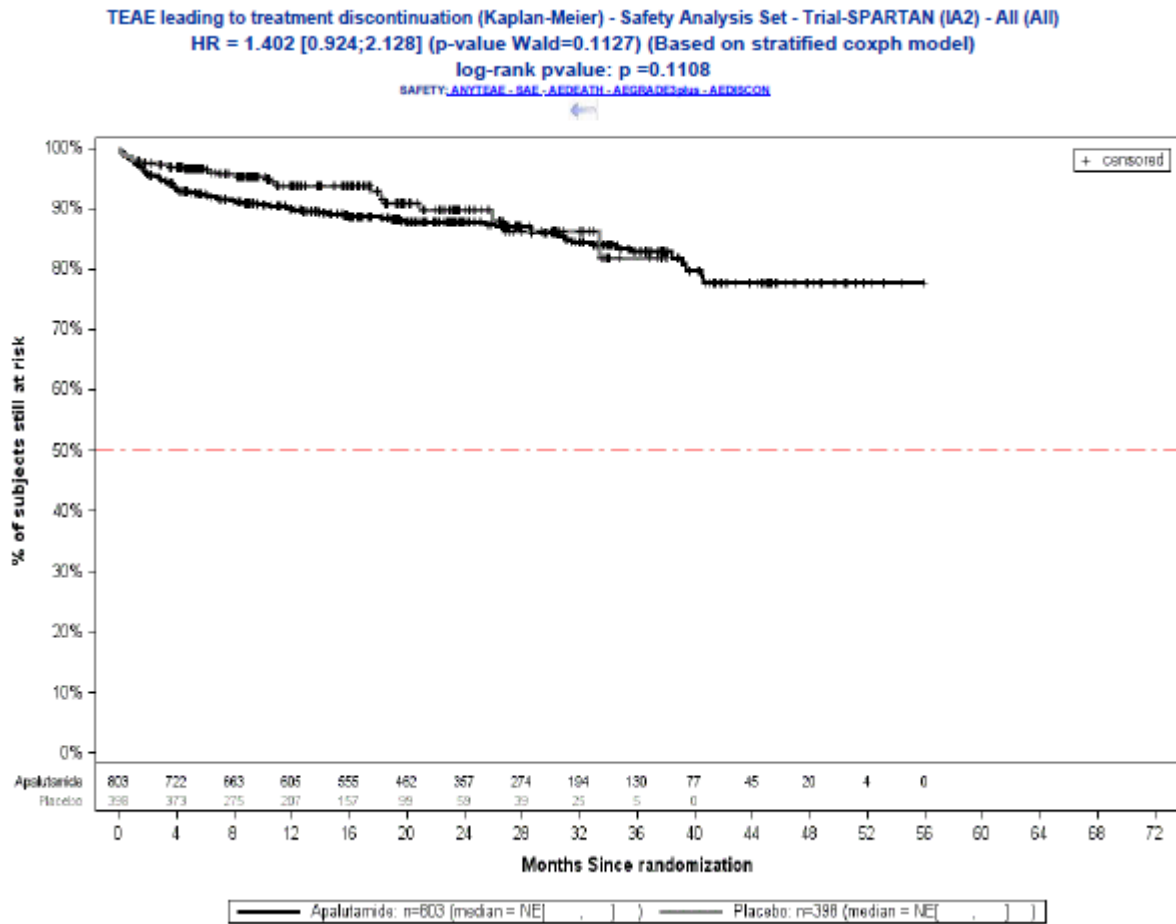


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE (Datenschnitt 19.05.2017)

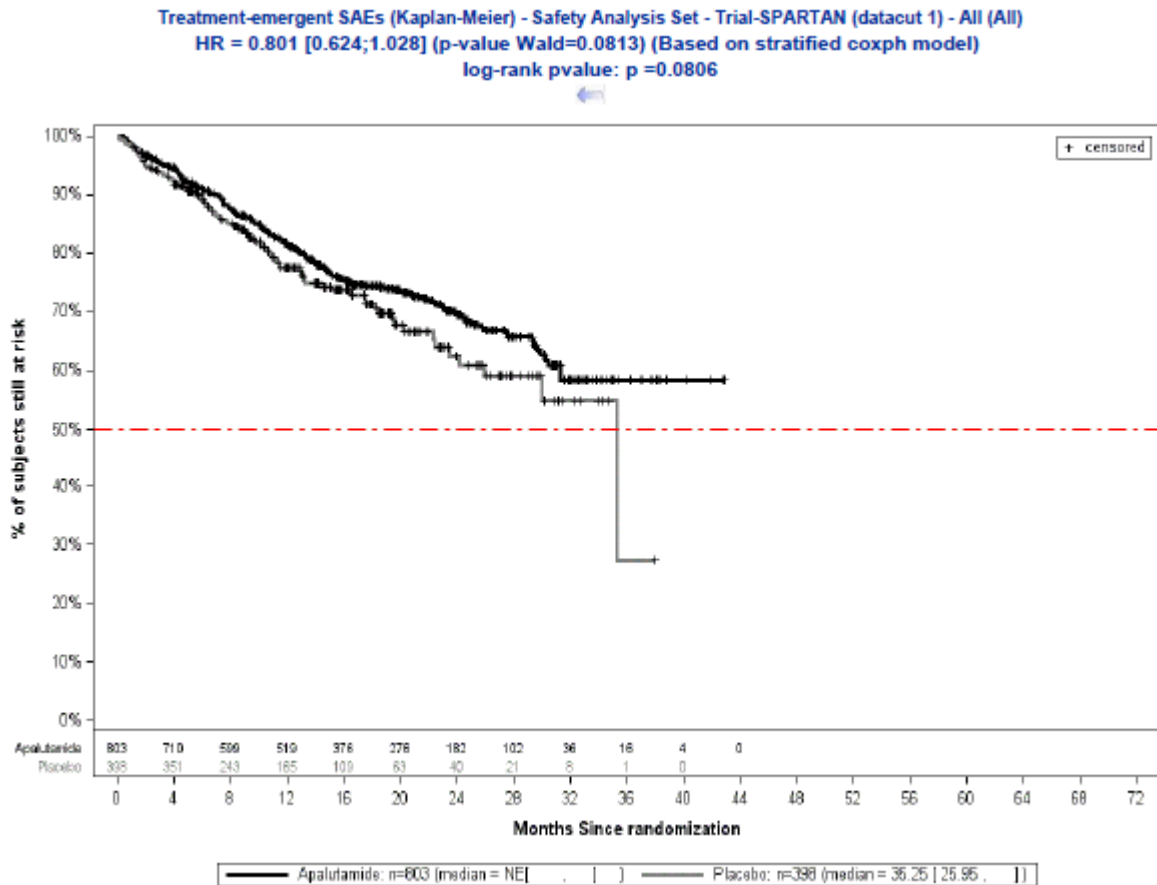


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für SUEs einschließlich tödliche Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017)

Anhang C – Weitere Ergebnisse zur EQ-5D VAS

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity - weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017 und 01.02.2019)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Datenschnitt	Apalutamid + ADT		Placebo + ADT		Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
SPARTAN					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung ^b)					
Datenschnitt 19.05.2017					
7 Punkte	806	10,02 [7,43; 14,85] 432 (53,6)	401	11,30 [6,47; 18,50] 198 (49,4)	0,96 [0,81;1,14]; 0,618
10 Punkte	806	14,69 [9,96; 23,95] 408 (50,6)	401	14,85 [9,27; 18,60] 188 (46,9)	0,93 [0,78;1,11]; 0,428
Datenschnitt 01.02.2019					
7 Punkte	806	10,02 [7,43; 15,05] 463 (57,4)	401	11,30 [6,47; 18,53] 201 (50,1)	0,95 [0,80; 1,13]; 0,581
10 Punkte	806	14,75 [9,96; 25,79] 439 (54,5)	401	15,70 [9,27; 22,11] 191 (47,6)	0,93 [0,78; 1,10]; 0,391
a: HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (ja vs. nein), Vorhandensein einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)					
b: Verschlechterung bedeutet Abnahme des Scores um die jeweilige MID					
ADT: Androgendeprivationstherapie; EQ-5D: European-Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal important Difference; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PSADT: PSA-Verdopplungszeit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus					

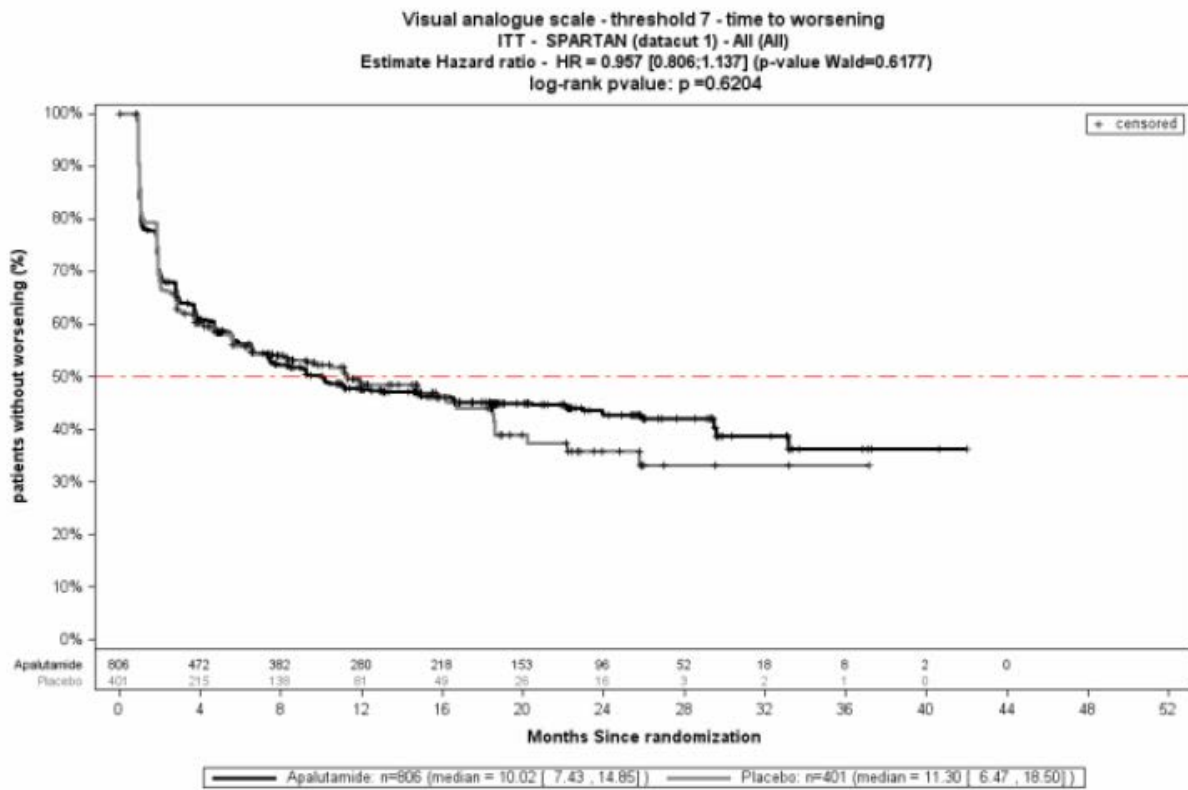


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017)

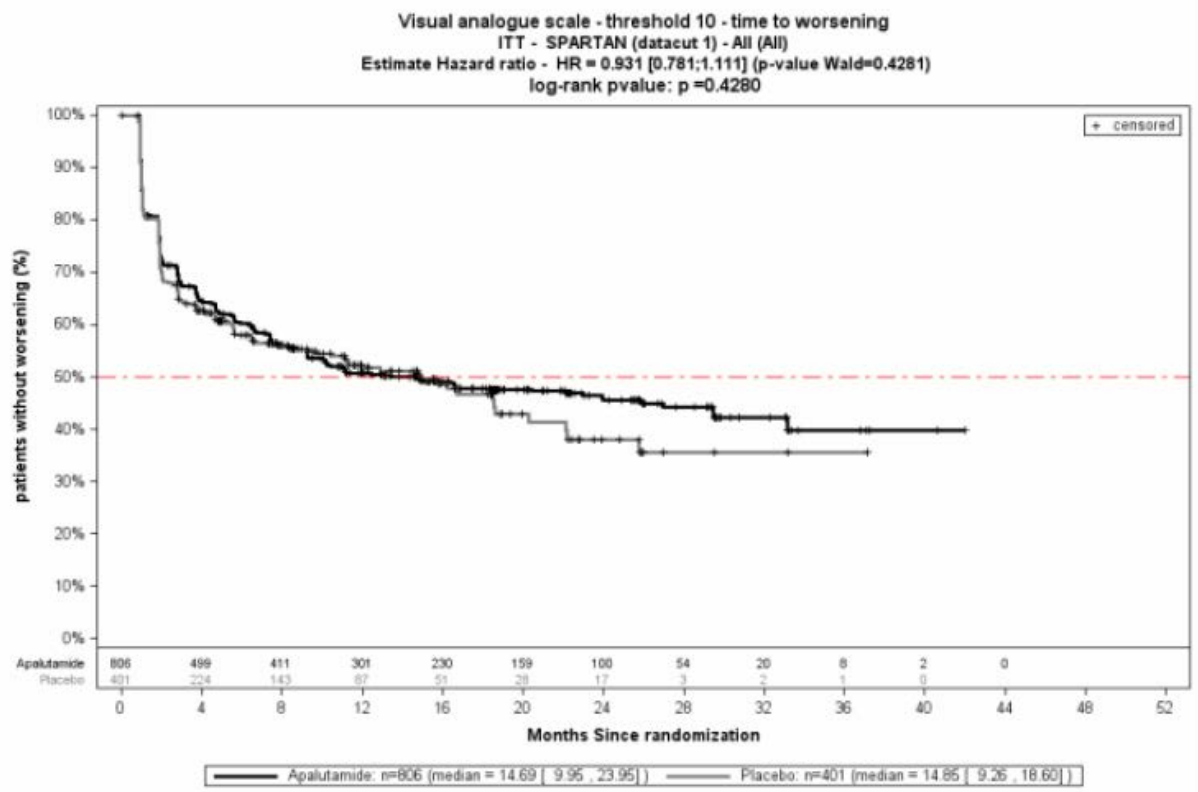


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 19.05.2017)

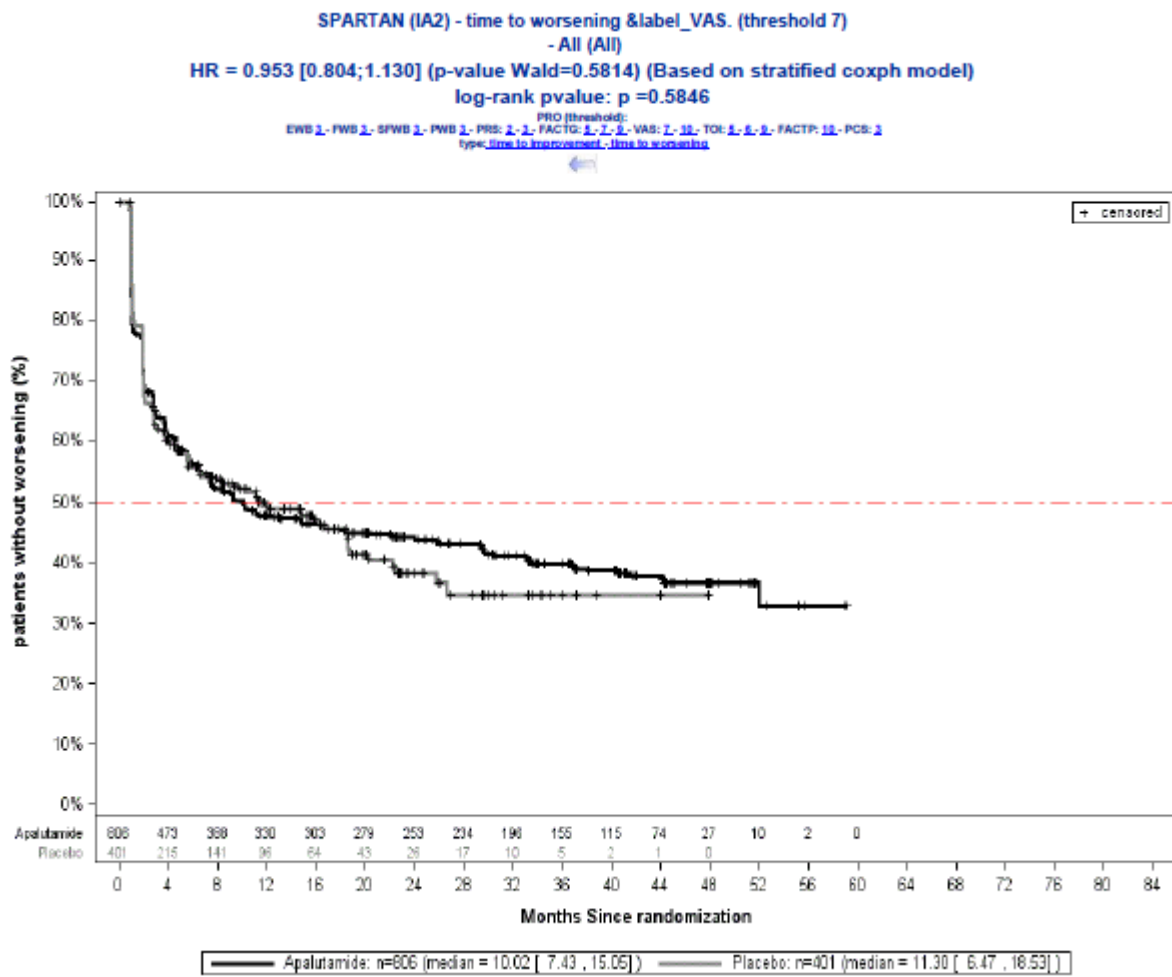


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)

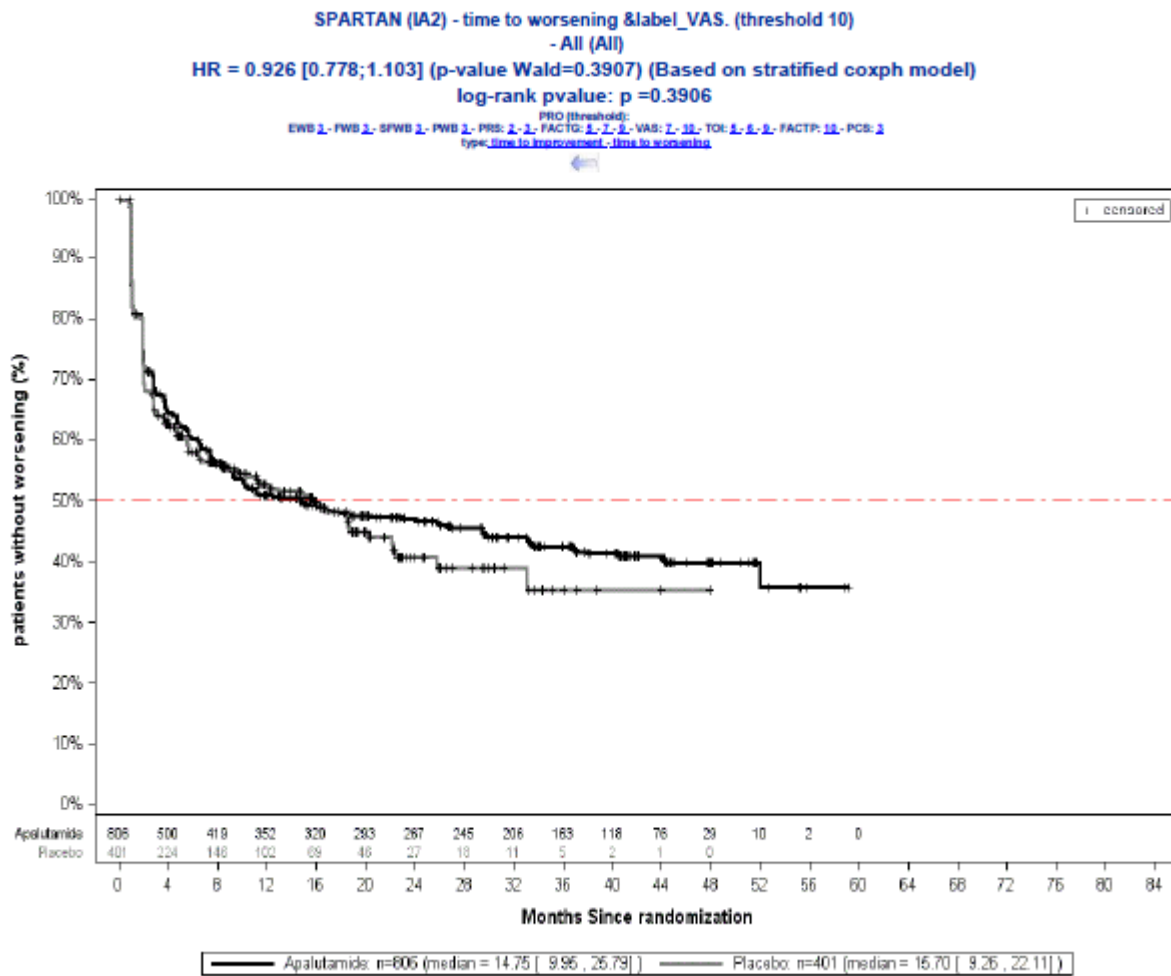


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für weitere Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) – RCT, direkter Vergleich: Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT (Datenschnitt 01.02.2019)