

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Apalutamid (Erleada[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.01.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf der Studie SPARTAN	11
Tabelle 1-9: Ergebnisse der Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN.....	13
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Die nachfolgende Tabelle 1-11 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT auf Endpunktebene aus der Studie SPARTAN zusammen. Nachstehend folgt eine zusammenfassende Darstellung dieser Einschätzung.	21
Tabelle 1-12: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN	22
Tabelle 1-13: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN.....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRPC	kastrationsresistentes Prostatakarzinom
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde
EPAR	European Public Assessment Report
FACT	Functional assessment of cancer therapy
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HRM0CRPC	Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MFS	Metastasenfreies Überleben (engl. Metastasis Free Survival)
MID	Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference)
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall Survival)
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSADT	PSA-Verdopplungszeit
PT	Präferierter Term (engl. Preferred Term)
rPFS	Radiographisches Progressionsfreies Überleben
SOC	Systemorganklasse (engl. System Organ Class)
TTM	Zeit bis zur Metastasierung (engl. Time to Metastasis)
UE	Unerwünschte Ereignisse

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Dorothee Brakmann
Position:	Director Health Economics, Market Access & Reimbursement
Adresse:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss
Telefon:	+49 2137 955 -1892
Fax:	+49 2137 955 -931
E-Mail:	Janssen_HEMAR@its.jnj.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag GmbH (örtlicher Vertreter)
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Apalutamid
Handelsname:	Erleada®
ATC-Code:	L02BB05

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Das Wachstum des Adenokarzinoms der Prostata weist eine ausgeprägte Abhängigkeit von männlichen Sexualhormonen auf. Bei Männern werden diese Androgene hauptsächlich von den Hoden in Form von Testosteron, in geringen Mengen aber auch von den Nebennieren synthetisiert.

Die Abhängigkeit des Prostatakarzinoms von Androgenen wird als primärer, nichtkurativer therapeutischer Angriffspunkt mit dem Ziel genutzt, durch eine chirurgische oder medikamentöse Androgendeprivationstherapie (ADT) den Testosteronspiegel auf das sogenannte Kastrationsniveau (definiert als Serum Testosteronlevel <50 ng/dl) zu senken, um damit den Progress der Erkrankung aufzuhalten. Die Unterbindung der Testosteronproduktion kann dabei durch chirurgische Kastration oder durch eine medikamentöse Intervention erfolgen. Das Therapieziel ist die Inaktivierung des Androgenrezeptors (AR), um einem weiteren Wachstum des Tumors entgegenzutreten. Aus diesem Grund ist ein zentraler Angriffspunkt von Hormontherapien die Inaktivierung des Androgenrezeptor-Signalweges, insbesondere über die Ligandenbindungsdomäne des AR.

Im zeitlichen Verlauf einer langjährigen ADT kommt es regelhaft zu einem Adaptionsprozess der Prostatakarzinomzelle an das testosteronarme Milieu sowie zur Entwicklung von verschiedenen Mechanismen zur Reaktivierung des Androgenrezeptorsignalwegs.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein durch diesen Adaptionsprozess ermöglichtes, erneutes Tumorwachstum unter Beibehaltung der konventionellen ADT wird regelhaft erstmalig über einen diagnostischen Wiederanstieg des Prostataspezifischen Antigen- (PSA-) Werts festgestellt, trotz Serum Testosteronlevel auf Kastrationsniveau. Dieser Wiederanstieg markiert auch gleichzeitig den Progress der Erkrankung in das Stadium des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC).

Ungeachtet des Progresses in das kastrationsresistente Erkrankungsstadium, welches auf ein Therapieversagen der ADT aufgrund der oben erwähnten Resistenzmechanismen zurückzuführen ist, bleibt eine fortgesetzte Abhängigkeit der Prostatakarzinomzelle von der AR-Signalgebung erhalten.

Apalutamid als Androgensignal-Inhibitor der neueren Generation ist ein selektiver Inhibitor des AR, der diese weiterhin bestehende Abhängigkeit nutzt, um über eine umfassendere Inaktivierung des AR das Tumorwachstum und damit den Progress der Erkrankung zu stoppen. Der Wirkmechanismus von Apalutamid beruht auf der Unterbrechung der Androgensignalkaskade an drei Stellen:

1. Antagonistische Wirkung des Wirkstoffs am AR selbst,
2. Hemmung der Translokation des AR in den Zellkern und
3. Hemmung der dortigen Bindung des AR an die DNA und der hierüber vermittelten Proliferation der Tumorzelle.

Im Gegensatz zu Antiandrogenen der ersten Generation, wie Bicalutamid, bindet Apalutamid selektiv und irreversibel mit höherer Affinität an den AR und weist eine minimale Bindung an andere Hormon- und Neurotransmitter-Rezeptoren auf. Zudem konnten für Apalutamid im Vergleich zu Bicalutamid keine signifikanten agonistischen Eigenschaften festgestellt werden, welche in der Regel das Tumorwachstum stimulieren. Die Hemmung der Translokation des AR in den Zellkern und seiner dortigen Bindung an die DNA ist darüber hinaus ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal des Wirkstoffs Apalutamid zu Antiandrogenen der ersten Generation.

Durch diesen potenten Wirkmechanismus werden die Effekte der Androgene gehemmt und so das weiterhin hormonabhängige Tumorwachstum verhindert. Damit ist Apalutamid auch bei nachweislicher Kastrationsresistenz hochwirksam, wodurch es möglich ist, diese zu überwinden und weiterhin einen therapeutischen Erfolg über die Inaktivierung des AR zu erzielen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Erleada® ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (nm-CRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	14.01.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC)	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 10. Januar 2018 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Apalutamid zur Behandlung von erwachsenen Männern mit HRM0CRPC statt (Vorgang 2017-B-261). In diesem wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie „das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT“ festgelegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Fortsetzung einer alleinigen konventionellen ADT im zu bewertenden Anwendungsgebiet HRM0CRPC ergibt sich aus den Ergebnissen der randomisiert-kontrollierten, doppelblinden Studie SPARTAN.

Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT HR [95%-KI], p-Wert ^a
Mortalität - Verlängerung des Gesamtüberlebens	
Zeit bis zum Tod	0,70 [0,47; 1,04], p=0,0757
Mortalität - Verlängerung des metastasenfren Überlebens^{b,c}	
MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,35], p<0,0001
MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,24; 0,36], p<0,0001
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur Metastase^c	
TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,27 [0,22; 0,34], p<0,0001
TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,34], p<0,0001
Morbidität – Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens^c	
rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,29 [0,24; 0,36], p<0,0001
rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,25; 0,36], p<0,0001
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression	
Zeit bis zur symptomatischen Progression	0,45 [0,32; 0,63], p<0,0001
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	0,44 [0,29; 0,66], p<0,0001
Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT HR [95%-KI], p-Wert^a	
Zeit bis zur Verbesserung	MID	
	7	1,11 [0,92; 1,34], p=0,2613
	10	1,06 [0,87; 1,30], p=0,5481
Zeit bis zur Verschlechterung	MID	
	7	0,96 [0,81; 1,14], p=0,6177
	10	0,93 [0,78; 1,11], p=0,4281
Morbidität – PSA-Ansprechrates		
PSA-Ansprechrates	RR: 40,09 [20,99; 76,58], p<0,0001 HR: 88,94 [45,85; 172,54], p<0,001	
Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression		
Zeit bis zur PSA-Progression	0,06 [0,05; 0,08], p<0,0001	
Morbidität – Verlängerung des zweiten progressionsfreien Überlebens		
PFS2	0,48 [0,35; 0,65], p<0,0001	
Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P		
Zeit bis zur Verbesserung		
	MID	
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3146
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,08 [0,90; 1,29] p=0,4274
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,03 [0,87; 1,23] p=0,7011
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,04 [0,86; 1,26] p=0,6592
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,07 [0,91; 1,25] p=0,4334
Schmerzspezifische Subskala (PRS) – Zeit bis zur Verbesserung	2	1,31 [1,08; 1,58], p=0,0064
	3	1,34 [1,07; 1,68] p=0,0109
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9031
	6	1,03 [0,87; 1,24] p=0,7087
	9	1,13 [0,91; 1,41] p=0,2592
FACT-P total – Zeit bis zur Verbesserung	10	1,02 [0,84; 1,22] p=0,8748
FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,95 [0,81; 1,12] p=0,5675

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT HR [95%-KI], p-Wert ^a	
	7	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9955
	9	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5610
Zeit bis zur Verschlechterung		
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7782
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,88 [0,75; 1,04] p=0,1470
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,08 [0,90; 1,29] p=0,3957
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,17 [1,00; 1,37] p=0,0533
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,98 [0,84; 1,14] p=0,7681
Schmerzspezifische Subskala (PRS) – Zeit bis zur Verschlechterung	2	0,92 [0,79; 1,08] p=0,3042
	3	0,93 [0,78; 1,10] p=0,3781
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,08 [0,93; 1,24] p=0,3246
	6	1,05 [0,90; 1,22] p=0,5520
	9	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1763
FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung	10	1,06 [0,90; 1,25] p=0,4653
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,00 [0,87; 1,16] p=0,9612
	7	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9629
	9	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4519
<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. > 6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>b: MFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Modul 4 Kapitel 4.5.4)</p> <p>c: Die Analysen der Endpunkte MFS, TTM und rPFS sind sowohl gemäß den Anforderungen der FDA (FDA – US regulatorische Leitlinien der Zensierung) als auch gemäß denen der EMA (EMA – Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) durchgeführt worden. In dem vorliegenden Dossier werden beide Analysen dargestellt.</p>		

Tabelle 1-9: Ergebnisse der Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT HR [95%-KI], p-Wert ^a
Zeit bis zu jeglichen UE	1,13 [0,99; 1,28] p=0,0603
Zeit bis zu schwerwiegenden UE	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0640
Zeit bis zu schweren UE	1,13 [0,92; 1,37] p=0,2456

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT HR [95%-KI], p-Wert ^a
(CTCAE-Grad ≥ 3)	
Zeit bis zu UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	1,33 [0,87; 2,04] p=0,1932
Zeit bis zu UE, die zum Tod führen	3,53 [0,45; 27,87] p=0,2323

a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach PSADT (≤ 6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Nutzenkategorie: Mortalität**Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt *OS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein numerischer **Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT, der **nicht statistisch signifikant** ist (HR 0,70 [0,47; 1,04], p=0,0757). Das mediane Überleben beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,0 Monate und ist in der Gruppe Apalutamid und ADT noch nicht erreicht.

Metastasenfreies Überleben

Der primäre Endpunkt der Studie SPARTAN kann auf Basis der in Modul 4 in Abschnitt 4.5.4 dargestellten Surrogatvalidierung als validiertes Surrogat für das *OS* angesehen werden. Daher wird dieser Endpunkt der Kategorie Mortalität zugeordnet. Für das *MFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,35], p<0,0001 bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,24; 0,36], p<0,0001) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 41,51 Monaten, für die Gruppe Placebo und ADT bei 16,2 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monaten (Ex-US regulatorische Leitlinien).

Nutzenkategorie: Morbidität**Zeit bis zur Metastase**

Für den Endpunkt *TTM* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,27 [0,22; 0,34], p<0,0001 bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,34], p<0,0001) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,59 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monate (Ex-US regulatorische Leitlinien) zu beobachten ist.

Radiographisches progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,29 [0,24; 0,36], $p < 0,0001$ bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,25; 0,36], $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, für die Gruppe Placebo und ADT bei 14,72 bzw. 14,65 Monaten.

Zeit bis zur symptomatischen Progression

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,45 [0,32; 0,63], $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 29,7 Monaten. Im Interventionsarm Apalutamid und ADT wird auch das 25%-Quantil nicht erreicht.

Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,44 [0,29; 0,66], $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich für das 25%-Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* von 34,1 Monaten, während die Zeit bei Patienten in der Gruppe Apalutamid und ADT 37,1 Monate beträgt.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D (VAS)

Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* zeigen sich in der Studie SPARTAN **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von sieben und zehn Punkten.

PSA-Ansprechrare

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrare* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (RR 40,09 [20,99; 76,58], $p < 0,0001$ bzw. HR 88,94 [45,85; 172,54], $p < 0,0001$) im Vergleich zu Placebo und ADT.

Zeit bis zur PSA-Progression

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,06 [0,05; 0,08], $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Die mediane *Zeit bis zur PSA-Progression* ist im Behandlungsarm mit Apalutamid zum Zeitpunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Datenschnittes nicht erreicht, während sie im Placebo Behandlungsarm bei ca. 3,7 Monaten liegt.

Zweites progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt *PFS2* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,48 [0,35; 0,65], $p < 0,0001$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum *PFS2* beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,03 Monate, wohingegen diese in der Gruppe Apalutamid und ADT nicht erreicht worden ist.

Nutzenkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität**FACT-P**

Zur Beurteilung der Lebensqualität wird in der Studie SPARTAN der *FACT-P* Fragebogen herangezogen. Es zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT hinsichtlich der schmerzbezogenen Subskala (PRS) bei der Zeit bis zur Verbesserung bei einer MID von 2 Punkten (HR 1,31 [1,08; 1,58], $p = 0,0064$) sowie bei einer MID von 3 Punkten (HR 1,34 [1,07; 1,68], $p = 0,0109$) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Für die übrigen Subskalen sowie dem *FACT-P* total und dem *FACT-G* ergeben sich **keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten bzw. zuungunsten** der Gabe von Apalutamid zur ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

Nutzenkategorie: Verträglichkeit

Für die Bewertung der Nutzenkategorie Verträglichkeit werden *Jegliche UE* (nur ergänzend dargestellt), *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad ≥ 3), *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* und *UE, die zum Tod führen* dargestellt. Zusätzlich werden die *UE von speziellem Interesse* betrachtet. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume in den Studienarmen werden die zeitadjustierten Auswertungen der Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen.

Jegliche UE (ergänzend dargestellt)

Jegliche UE werden in der Studie SPARTAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT signifikant häufiger berichtet als im Behandlungsarm Placebo und ADT (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse zeigt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Schwerwiegende UE

Schwerwiegenden UE werden numerisch in vergleichbaren Häufigkeiten in beiden Behandlungsarmen der Studie SPARTAN berichtet (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) werden in der Studie SPARTAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT statistisch signifikant häufiger berichtet als im Behandlungsarm Placebo und ADT (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse zeigt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen werden in der Studie SPARTAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT statistisch signifikant häufiger berichtet als im Behandlungsarm Placebo und ADT (unter Betrachtung von RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

UE, die zum Tod führen

UE, die zum Tod führen werden in der Studie SPARTAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT statistisch signifikant häufiger berichtet als im Behandlungsarm Placebo und ADT (unter Betrachtung von RD). Die zeitadjustierte Analyse ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse zu UE (Modul 4 Anhang 4-G)

Die über alle Hauptkategorien zur Verträglichkeit durchgeführte Sensitivitätsanalyse mit dem Ausschluss von Ereignissen, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, zeigt konsistente Ergebnisse, woraus keine abweichenden Einschätzungen für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT resultieren.

Zusatzanalysen: UE von speziellem InteresseHautausschlag*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

In der SMQ Hautausschlag ergibt die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) mit einem HR von 4,31 [2,77; 6,70], $p < 0,0001$ einen **statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten** von Apalutamid und ADT. Für Hautausschlag als UE von speziellem Interesse treten **Nachteile für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT** im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT in den Kategorien *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 19,89 [2,74; 144,56], $p = 0,0031$) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* auf (HR nicht berechenbar). Bei den *Schwerwiegenden UE* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten.

Stürze*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) der SMQ Stürze ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für Stürze als UE von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

speziellem Interesse zeigen sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede** in den Kategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zwischen der Gruppe Apalutamid und ADT und der Gruppe Placebo und ADT.

Frakturen

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

Die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen. Bei Frakturen als UE von speziellem Interesse treten **Nachteile für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT** im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie *Schwerwiegende UE* auf (HR 3,366 [1,02; 11,17], $p=0,0473$). In den Kategorien *Schwere UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Krampfanfälle

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

Die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) der SMQ Krampfanfälle ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für Krampfanfälle als UE von speziellem Interesse zeigen sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede** in den Kategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zwischen der Gruppe Apalutamid und ADT und der Gruppe Placebo und ADT.

Hypothyreose

Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs

Die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) der SMQ Hypothyreose zeigt mit einem HR von 3,62 [1,73; 7,55], $p=0,0006$ einen **statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten** von Apalutamid und ADT. Für *Hypothyreose* als UE von speziellem Interesse zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen **keine statistisch signifikanten Unterschiede** in den Kategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

Weitere Betrachtungen zu klinisch relevanten UE auf Ebene der SOC

Ergänzend zu den Hauptanalysen der Verträglichkeit und den UE von speziellem Interesse werden in diesem Abschnitt statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des HR zwischen den Studienarmen auf SOC Ebene je Hauptkategorie dargestellt.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 7,79 [1,04; 58,49], $p=0.0461$) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Jeglichen UE, Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Bei einer Sensitivitätsanalyse, in der UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden, zeigt sich dieses Ergebnis auch bei *Jeglichen UE* (HR 1,204 [1,00; 1,45], $p=0.0497$).

SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 0,46 [0,22; 0,96], $p=0,0371$) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Jeglichen UE, Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Eine Sensitivitätsanalyse, in der solche UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden, ergibt keine Unterschiede in dieser SOC.

SOC Gefäßerkrankungen

In der SOC Gefäßerkrankungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,29 [1,04; 1,59] $p=0,0204$) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Schwerwiegenden UE, Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der SOC Erkrankungen Haut und des Unterhautgewebes tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 2,56 [1,95; 3,35] $p<0,0001$), *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 23,48 [3,34; 170,03] $p<0,0001$) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR nicht berechenbar) auf.

SOC Erkrankungen des Nervensystems

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,53 [1,21; 1,94], $p=0,0005$) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Schwerwiegenden UE, Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierSOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,59 [1,244; 2,04], p=0,0002) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Schwerwiegenden UE*, *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

In der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 0,66 [0,53; 0,81], p<0,0001), *Schwerwiegenden UE* (0,38 [0,24; 0,60], p<0,0001), *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* (HR 0,38 [0,24; 0,60], p<0,0001) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR 0,07 [0,008; 0,57], p=0,013) auf. Diese Vorteile in allen Hauptkategorien bleiben auch dann bestehen, wenn in einer Sensitivitätsanalyse solche UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden.

SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

In der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,33 [1,01; 1,74], p=0,0391) und *Schwerwiegenden UE* (HR 3,05 [1,20; 7,75], p=0,0193) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

SOC Untersuchungen

In der SOC Untersuchungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,64 [1,23; 2,17], p=0,0007) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

SOC Endokrine Erkrankungen

In der SOC Endokrine Erkrankungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* auf (HR 2,90 [1,38; 6,11] p=0,0050). Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)*, *Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Subgruppenanalyse

Insgesamt lassen sich aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen keine relevanten Einflüsse auf die Interpretation der Ergebnisse der Gesamtpopulation ableiten. Bei den beobachteten Unterschieden in einzelnen Subgruppen lassen sich keine medizinisch nachvollziehbaren Muster feststellen, welche die Annahme erlauben, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apalutamid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie profitieren. Daher werden für die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC)	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die nachfolgende Tabelle 1-11 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT auf Endpunktebene aus der Studie SPARTAN zusammen. Nachstehend folgt eine zusammenfassende Darstellung dieser Einschätzung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Endpunktkategorie Mortalität		
Verlängerung des OS	Anhaltspunkt	beträchtlich
Verlängerung des MFS ^a		
Fazit Endpunktkategorie Mortalität	Anhaltspunkt	beträchtlich
Fazit Endpunktkategorie Mortalität	Anhaltspunkt	beträchtlich
Endpunktkategorie Morbidität		
Verlängerung der TTM	Hinweis	erheblich
Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression	Hinweis	beträchtlich
Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	Hinweis	beträchtlich
EQ-5D (VAS)	Hinweis	kein Zusatznutzen
Fazit Endpunktkategorie Morbidität	Hinweis	beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P		Kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
a: MFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Modul 4 Kapitel 4.5.4)		

Tabelle 1-13: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zu Jegliche UE		ergänzend dargestellt
Schwerwiegende UE		kein Zusatznutzen oder Schaden
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		kein Zusatznutzen oder Schaden
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen		kein Zusatznutzen oder Schaden
UE, die zum Tod führen		kein Zusatznutzen oder Schaden

Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten palliativen, erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatzes sind die wesentlichen Behandlungsziele für HRM0CRPC Patienten neben einem verlängerten Überleben der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies geht einher mit einer möglichst langfristigen Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität. Die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase III-Studie SPARTAN mit 1207 eingeschlossenen HRM0CRPC Patienten demonstrieren in der Gesamtschau für die Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen, erkrankungskontrollierenden Behandlung.

Für die Kategorie Mortalität wird der Effekt von Apalutamid und ADT in diesem Dossier durch den Endpunkt *MFS* bestimmt. Die entsprechende Surrogatvalidierung mit den positiven Ergebnissen einer STE Analyse findet sich in Modul 4 im Abschnitt 4.5.4. Aufgrund der signifikanten Risikoreduktion im Surrogatendpunkt *MFS* für mit Apalutamid und ADT behandelte Patienten lässt sich demnach auf eine signifikante Verbesserung im *Gesamtüberleben* schließen. Unter Berücksichtigung der sich daraus zu schlussfolgernden deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer von HRM0CRPC Patienten ergibt sich in der **Nutzenkategorie Mortalität ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

In der Kategorie Morbidität bestehen signifikante, patientenrelevante Vorteile in der Reduktion von krankheitsbedingten Symptomen und Komplikationen sowie in der Verhinderung einer zytotoxischen, intravenösen Chemotherapie. So kann durch die Gabe von Apalutamid und ADT das Risiko für eine symptomatische Progression um 55% sowie für den Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um 56% reduziert werden. Durch die Behandlung mit Apalutamid gewinnen Patienten darüber hinaus im Median zwei zusätzliche metastasenfreie Lebensjahre, wodurch die Gefahr des Verlusts einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise in einem bisher unerreichten Maß reduziert wird. Aufgrund dieser großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich in der **Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Diese durch eine Therapie mit Apalutamid erreichten signifikanten Vorteile im Überleben sowie bei der Reduktion bzw. Verzögerung krankheitsbedingter Morbidität werden bei einer zur konventionellen ADT vergleichbaren Lebensqualität und Verträglichkeit erzielt: Damit kann durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT für HRM0CRPC-Patienten die gesundheitsbezogene Lebensqualität größtenteils aufrechterhalten werden. Für die schmerzbezogenen Subskala (PRS) zeigt sich zudem ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl bei einer MID von 2 Punkten als auch bei einer MID von 3 Punkten, bei der Zeit bis zur Verbesserung. Insgesamt kann in der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** zwischen den Studienarmen kein Unterschied und **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Konsistent zu den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich, dass Apalutamid mit ADT gut verträglich ist und sich in den Hauptkategorien der Verträglichkeit nicht von der alleinigen Gabe einer konventionellen ADT unterscheidet. Trotz der zusätzlichen Gabe von Apalutamid zur ADT entwickeln Patienten nicht statistisch signifikant häufiger UE, die einen signifikanten, ihre Lebensqualität beeinträchtigen Einfluss haben. Während sich bei einer Detailbetrachtung der UE stellenweise Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, führen diese Ergebnisse unter Berücksichtigung der klinischen Betrachtung zu keiner von den Hauptkategorien abweichenden Einschätzung für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT. In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigt sich demnach **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.**

In der Gesamtschau der Ergebnisse kann im Vergleich von Apalutamid und ADT mit der alleinigen ADT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich mit der Behandlung mit Apalutamid und ADT eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, die Erkrankung kontrollierende Behandlung.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Prostatakarzinom ist eine der häufigsten und tödlichsten Krebserkrankungen bei Männern, die insbesondere im fortgeschrittenen Lebensalter auftritt. In einem palliativen Erkrankungsstadium ist das Ziel einer wirksamen Therapie, das Leben der Patienten zu verlängern und die Erkrankung zu kontrollieren, um Patienten ein von der Krankheit möglichst unbeeinflusstes, aktives Leben zu ermöglichen.

Die Belastung durch die Erkrankung wird dabei wesentlich von dem erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen bestimmt. Diese Zäsur im Erkrankungsverlauf bedeutet für die Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko sowie das absehbare Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Schmerzen und damit der Verlust einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise.

Das Erkrankungsstadium HRM0CRPC beschreibt ein Patientenkollektiv, bei dem sowohl kurative Behandlungsoptionen vollständig ausgeschöpft sind als auch eine erste aktive, palliative, erkrankungskontrollierende Therapie versagt hat. Dieses Hochrisiko-Patientenkollektiv ohne diagnostizierte Fernmetastasen hat regelhaft keine Aussicht auf einen langfristigen, indolenten Verlauf der Erkrankung. Vielmehr erwartet sie in einem absehbaren Zeithorizont die Erkrankungsbelastung metastasierter Patienten und damit der Übergang von einem stabilen in ein eskalierendes Erkrankungsstadium mit einer deutlichen und unumkehrbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Bei der Hochrisiko-Zielpopulation handelt es sich um eine über eine PSA-Verdopplungszeit (PSADT) von maximal 10 Monaten eindeutig identifizierbare Patientenpopulation.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Nach Progress in das HRM0CRPC Erkrankungsstadium sind die Verlängerung des Überlebens, die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Treiber für Mortalität und Morbidität sowie die Unterbindung einer zeitnahen, symptomatischen Progression die wesentlichen Behandlungsziele.

Patienten mit HRM0CRPC haben demnach einen hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen und gleichzeitig die Lebensqualität erhaltenden, erkrankungskontrollierenden Therapie, welche die mit einem eskalierenden Erkrankungsverlauf einhergehenden Beeinträchtigungen erheblich reduzieren kann, ohne dass dabei Einsatzmöglichkeiten oder der langfristige Nutzen von etablierten Therapieansätzen in späteren Therapielinien nachhaltig beeinträchtigt werden.

Bis zuletzt konnten Ärzte für diese Patienten jedoch auf keine zugelassenen Therapieoptionen zurückgreifen, die nach Versagen sowohl der kurativen Behandlung als auch der konventionellen ADT das Risiko einer Eskalation der Erkrankung signifikant reduzieren können sowie die wesentlichen Behandlungsziele einer Verlängerung des Überlebens, die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität sowie die Unterbindung einer zeitnahen symptomatischen Progression unterstützen.

Apalutamid bedient den hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen und gleichzeitig die Lebensqualität erhaltenden, erkrankungskontrollierenden Therapie für nichtmetastasierte, kastrationsresistente Hochrisikopatienten. Eine Behandlung mit Apalutamid bedeutet aktive Krankheitskontrolle anstelle passiven Verharrens. Patienten gewinnen im Median rund zwei zusätzliche metastasenfrie Lebensjahre sowie eine deutlich verlängerte Zeit bis zu den ersten erkrankungsbedingten Komplikationen oder Schmerzen bei konstant hoher Lebensqualität, ohne dass nach derzeitigem Kenntnisstand die frühe Behandlung mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Anomalien des AR als Resistenzmechanismen assoziiert werden kann. Die durch Apalutamid erreichte bedeutende Verlängerung des metastasenfrien Überlebens geht dabei einher mit einer insgesamt verlängerten Lebenszeit.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC)	659 (592-725)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC)	-	Beträchtlicher Zusatznutzen	659 (592 - 725)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC)	52.341,29 - 54.557,41	34.492.910,11 - 35.953.333,19

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
34.492.910,11 - 35.953.333,19

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC)	-	52.341,29 - 54.557,41	34.492.910,11 - 35.953.333,19
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
34.492.910,11 - 35.953.333,19

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Hochrisiko nichtmetastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom (HRM0CRPC)	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT.	-	1.389,11 - 3.605,23	915.423,49 - 2.375.846,57
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Apalutamid sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung des Prostatakarzinoms initiiert und überwacht werden. Die empfohlene Dosierung beträgt 240 mg (vier 60 mg Tabletten) oral als tägliche Einmalgabe und kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Bei älteren Patienten, Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung und Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da Apalutamid bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht wurde, ist bei dieser Patientenpopulation Vorsicht geboten. Ab Behandlungsbeginn sollten Patienten hinsichtlich Nebenwirkungen beobachtet und die Dosis ggf. reduziert werden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird die Anwendung von Apalutamid nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patientenpopulation vorliegen und Apalutamid primär hepatisch eliminiert wird.

Apalutamid wird bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese oder einer entsprechenden Prädisposition wie unter anderem vorliegende Hirnverletzung, Schlaganfall innerhalb des letzten Jahres, primären Hirntumoren oder Hirnmetastasen, nicht empfohlen. Das Risiko für einen Krampfanfall kann bei Patienten erhöht sein, die Begleitmedikamente erhalten, welche die Krampfschwelle herabsetzen. Wenn während der Behandlung mit Apalutamid ein Krampfanfall auftritt, sollte die Behandlung dauerhaft abgebrochen werden.

Patienten sollten im Hinblick auf ein erhöhtes Fraktur- und Sturzrisiko evaluiert werden, bevor mit der Behandlung mit Apalutamid begonnen wird und entsprechend den geltenden Leitlinien fortlaufend überwacht und behandelt werden. Die Anwendung von osteoprotektiven Wirkstoffen sollte in Erwägung gezogen werden.

Apalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zur Verringerung der Wirksamkeit vieler häufig verwendeter Arzneimittel führen. Die gleichzeitige Anwendung mit Warfarin und Cumarin-ähnlichen Antikoagulanzen sollte vermieden werden.

Wenn Apalutamid verordnet wird, sollten Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung hinsichtlich Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie oder andere kardio-metabolische Störungen überwacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Apalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder mit Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren können, Vorsicht geboten.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung für einzelne Patientengruppen.

Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedstaaten umzusetzen sind) zum EPAR erstellt.

Janssen-Cilag gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das gemäß der im Pharmakovigilanzplan niedergelegten Verpflichtungen eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung des Medikaments und die permanente Kontrolle des Arzneimittels während der Vermarktung sicherstellt. Alle Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten für Apalutamid sind im EU-Risk-Management-Plan beschrieben.