

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: 24.02.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG	13
Tabelle 1-9: Ergebnisse auf Endpunktebene der Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE.....	14
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG	16
Tabelle 1-12: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit, basierend auf basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE.....	17
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Tabelle 1-20: Risikominimierende Maßnahmen/ Zusammenfassung..... 27

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 (engl. Castration-Resistant Prostate Cancer)
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
EMA	Europäische Arzneimittelbehörde (engl. European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
FACT	Functional assessment of cancer therapy
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (engl. metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer)
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall Survival)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	Preferred Term
RMP	Risikomanagement-Plan
rPFS	Radiographisches progressionsfreies Überleben
SOC	System Organ Klasse (engl. System Organ Class)
SRE	Skelettbezogene Ereignisse (engl. Skeletal Related Events)
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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:	02137-955-1892
Fax:	02137-955-931
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

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
Erl	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 der Nebennierenrinde 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 mittels Orchiektomie 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 Androgenrezeptor-Signalweges.

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 ist als Androgensignal-Inhibitor der neueren Generation 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.

Vor dem Hintergrund des Wirkmechanismus einer konventionellen ADT, die lediglich die Androgenproduktion in den Hoden hemmt, und der potenziellen Mechanismen der Kastrationsresistenz erscheint es sinnvoll, die Wirkung von Testosteron am AR so vollständig wie möglich zu verhindern. Dieser Therapieansatz wird mit der Hinzunahme des wirksamen Antiandrogens Apalutamid zu der ADT erzielt. Hierdurch kann die Wirkung von Testosteron als Wachstumsfaktor noch effektiver verringert und somit das weitere Tumorwachstum aufgehalten bzw. verlangsamt werden. Als Folge kann der Übergang in das Stadium der Kastrationsresistenz sowie das Versterben deutlich hinausgezögert werden.

Im Gegensatz zu Antiandrogeneren der ersten Generation 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 Antiandrogeneren der ersten Generation 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 Antiandrogeneren der ersten Generation.

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 metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) indiziert	Decision date: 27.01.2020 Notification date*: 29.01.2020	A
*Mit dem „Notification date“ gilt die Zulassung als erteilt.		
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
Erleada® ist zur Behandlung erwachsener Männer mit nichtmetastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HR-nmCRPC) indiziert, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	14.01.2019

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	Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC)	Konventionelle Androgendeprivationstherapie (ADT) in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon oder konventionelle Androgendeprivationstherapie in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu-diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC)
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)

Auf Basis eines Beratungsgesprächs am 11. Februar 2015 (Beratungsanforderung 2014-B-126), in welchem der G-BA die konventionelle Androgendeprivationstherapie ggf. in Kombination mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert hatte, ist die pivotale Studie TITAN für dieses Anwendungsgebiet konzipiert worden. Ziel war es, eine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der vorgegebenen zVT zu generieren. Die Aufsetzung der Studie erfolgte in enger Absprache mit dem G-BA entsprechend den Anforderungen des deutschen Versorgungskontextes.

Am 07. Dezember 2018 hat der G-BA die zVT im relevanten Anwendungsgebiet des mHSPC geändert und die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel für die gesamte mHSPC Population, sowie in Kombination mit Abirateronacetat für das neudiagnostizierte Hochrisiko mHSPC als neue zVT definiert. Die patientenindividuelle Therapieentscheidung zwischen Docetaxel und Abirateronacetat erfolgt gemäß S3-Leitlinie entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten hinsichtlich der Therapie der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Symptome, möglicher Nebenwirkungen und dem bestehenden individuellen Komorbiditätsprofil.

Am 03. Februar 2020 hat der G-BA erneut eine Information über eine Änderung der zVT im mHSPC übermittelt, in der er auf die Aufhebung der Ziffer XXVIII „Docetaxel bei hormonsensitivem Prostatakarzinom mit Fernmetastasen (M1)“ der Anlage VI Teil A der Arzneimittel-Richtlinie gemäß Beschluss des G-BA vom 16. Januar 2020 hinweist, da der Wirkstoff zwischenzeitlich eine Zulassung erhalten hat.

Die Studie TITAN vergleicht Apalutamid gegen die konventionelle Androgendeprivationstherapie und wurde am 27. November 2015 gestartet. Zum Zeitpunkt der zVT-Änderung am 07. Dezember 2018 war es nicht mehr möglich, das Studiendesign entsprechend anzupassen oder eine neue Studie aufzusetzen.

Nach der erfolgten Änderung der zVT am 07. Dezember 2018 bzw. 03. Februar 2020 deckt sich die Evidenz der Studie TITAN nicht mit den geänderten Anforderungen des G-BA bezüglich der zVT.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Apalutamid wählt Janssen-Cilag Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie, da Docetaxel das gesamte Anwendungsgebiet abdeckt.

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)

Zur Herleitung des Zusatznutzens für den Vergleich von Apalutamid gegenüber der zVT Docetaxel werden die Studie TITAN für Apalutamid und die Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED für Docetaxel betrachtet. Sofern möglich werden die Ergebnisse aus den Studien STAMPEDE, GETUG und CHAARTED in einer Metaanalyse zusammengefasst, bevor sie in den indirekten Vergleich mit der Studie TITAN eingehen.

Darüber hinaus wird im Modul 4 auch die direkte Evidenz aus der pivotalen Zulassungsstudie TITAN dargestellt, in welcher die Intervention Apalutamid und ADT gegen die Kontrolle Placebo und ADT verglichen wird.

Tabelle 1-8: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG

Endpunkt		Apalutamid+ADT vs. Docetaxel+ADT HR [95%-KI], p-Wert ^a
Mortalität – Verlängerung des Gesamtüberlebens		
Zeit bis zum Tod		0,84 [0,62; 1,14], p=0,268 ^b
Mortalität – Verlängerung des radiographischen progressionsfreien Überlebens		
Zeit bis zur radiographischen Progression ^c		0,74 [0,57; 0,96], p=0,024 ^d
Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis		
Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis		1,27 [0,84; 1,92], p=0,255 ^e
Endpunkt		Apalutamid+ADT vs. Docetaxel+ADT Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P Total Score	3 Monate	0,06 [-0,15; 0,28] ^f
	6 Monate	-0,17 [-0,39; 0,06] ^f

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	9 Monate	-0,03 [-0,26; 0,20] ^f
	12 Monate	-0,24 [-0,48; -0,01] ^f
<p>a: Hazard-Ratio (inklusive (inkl.) 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels indirektem Vergleich gemäß Bucher unter Annahme der Unabhängigkeit beider Studien basierend auf Hazard-Ratios und zugehörigen KIs, welche in Einzelstudien berichtet wurden.</p> <p>b: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit einer Metaanalyse der Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG AFU 15</p> <p>c: rFPS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Modul 4 Abschnitt 4.5.4)</p> <p>d: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit einer Metaanalyse der Studien CHAARTED und GETUG AFU 15</p> <p>e: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE</p> <p>f: Indirekter Vergleich der Studie TITAN mit der Studie CHAARTED</p>		

Tabelle 1-9: Ergebnisse auf Endpunktebene der Verträglichkeit basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Docetaxel+ADT HR [95%-KI], p-Wert ^a
Verträglichkeit	
Zeit bis zu Jeglichen UE	0,45 [0,37; 0,54], p<0,0001
Zeit bis zu Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,41 [0,30; 0,57], p<0,0001
Zeit bis zu Schwerwiegenden UE	0,10 [0,06; 0,17], p<0,0001
<p>a: Hazard-Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels indirektem Vergleich gemäß Bucher unter Annahme der Unabhängigkeit beider Studien basierend auf Hazard-Ratios und zugehörigen KIs, welche in Einzelstudien berichtet wurden.</p>	

Nutzenkategorie: Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT kein statistisch signifikanter Unterschied (TITAN versus STAMPEDE, CHAARTED und GETUG: HR 0,84 [0,62; 1,14], p=0,268). Jedoch zeigt sich ein numerischer Vorteil für ein verlängertes Überleben, mit einem um 16% gesenkten Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Apalutamid und ADT.

Radiographisches progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid (TITAN versus GETUG und CHAARTED: HR 0,74 [0,57; 0,96], p=0,024; TITAN versus GETUG und CHAARTED und STAMPEDE: HR 0,72 [0,57; 0,91], p=0,007, TITAN versus STAMPEDE: HR 0,70 [0,53; 0,91] p= 0,007). Das bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den Eintritt des Todes durch die Gabe von Apalutamid um mindestens 26% gegenüber einer Behandlung mit Docetaxel gesenkt wird.

Die in Modul 4 dargestellten Ergebnisse zeigen zudem, dass rPFS in der Indikation als validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen werden kann.

Nutzenkategorie: Morbidität**Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis**

Für den Endpunkt Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel kein statistisch signifikanter Unterschied.

Nutzenkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität**FACT-P und EORTC-QLQ-C30**

Für die Endpunkte FACT-P und EORTC-QLQ-C30 kann auf Basis der verfügbaren Daten aus den Studien TITAN und CHAARTED und STAMPEDE weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Apalutamid gegenüber Docetaxel abgeleitet werden.

Nutzenkategorie: Verträglichkeit**Jegliche UE (ergänzend dargestellt)**

Für den Endpunkt *Jegliche UE* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT versus Docetaxel (HR 0,45 [0,37; 0,54] $p < 0,0001$). In der Sensitivitätsanalyse, die alle Ereignisse bis zum Beginn einer Folgetherapie in der STAMPEDE Studie berücksichtigt, wird dieses Ergebnis bestätigt (HR 0,48 [0,40; 0,58] $p < 0,0001$).

Da in dieser Kategorie auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind, werden *Jegliche UE* nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und Docetaxel ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT gegen Docetaxel und ADT (HR 0,41 [0,30; 0,57] $p < 0,0001$). In der Sensitivitätsanalyse, die alle Ereignisse bis zum Beginn einer Folgetherapie in der STAMPEDE Studie berücksichtigt, wird dieses Ergebnis bestätigt (HR 0,52 [0,40; 0,69] $p < 0,0001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende UE

Für den Endpunkt *SUE* zeigt sich im indirekten Vergleich zwischen Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Apalutamid und ADT** gegen Docetaxel und ADT (HR 0,10 [0,06; 0,17] $p < 0,0001$). In der Sensitivitätsanalyse, die alle Ereignisse bis zum Beginn einer Folgetherapie in der Studie STAMPEDE berücksichtigt, bestätigt sich dieses Ergebnis (HR 0,23 [0,15; 0,34] $p < 0,0001$).

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	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)	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 nachfolgenden Tabelle 1-11 und 1-12 fassen die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT auf Endpunktebene zusammen. Nachstehend folgt eine zusammenfassende Darstellung dieser Einschätzung.

Tabelle 1-11: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, basierend auf basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit den Studien STAMPEDE, CHAARTED und GETUG

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
----------	--------------------------------------	--------------------------

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Mortalität		
Verlängerung des OS	Anhaltspunkt	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verlängerung des rPFS ^a		
Fazit Endpunktkategorie Mortalität	Anhaltspunkt	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Endpunktkategorie Morbidität		
Zeit bis zum Skelettbezogenen Ereignis		kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
Endpunktkategorie Lebensqualität		
Fact-P Total score		kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
a: rPFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (s. Kapitel 4.5.4)		

Tabelle 1-12: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit, basierend auf basierend auf dem indirekten Vergleich der Studie TITAN mit der Studie STAMPEDE

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Jegliche UE		ergänzend dargestellt
Schwerwiegende UE	Anhaltspunkt	beträchtlicher Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Anhaltspunkt	beträchtlicher Zusatznutzen
Fazit der Ergebniskategorie Verträglichkeit	Anhaltspunkt	beträchtlicher Zusatznutzen

Mit dem Auftreten von Fernmetastasen erfahren Patienten mit Prostatakarzinom eine bedeutsame Zäsur in ihrer Erkrankung, da nunmehr ein kurativer Behandlungsansatz nicht mehr möglich ist. Das heißt, bei der Erkrankung des mHSPC handelt es sich bereits um eine palliative Therapiesituation, in welcher die weitere Ausbreitung des Tumors, insbesondere von Fernmetastasen, verhindert werden soll. Die Mehrheit der Patienten mit einem mHSPC ist zum Zeitpunkt der Diagnose nicht vortherapiert oder lediglich mit einer Prostatektomie behandelt. Daher ist neben der Verlängerung der Überlebenszeit in der Therapie des mHSPC eine gute Verträglichkeit der Therapie maßgeblich. Die Aufrechterhaltung einer von der Therapie unbeeinflussten Lebensweise und damit ein geringes Auftreten von belastenden unerwünschten oder lebensbedrohlichen Ereignissen stellt ein wichtiges Ziel in der Therapie des mHSPC dar.

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches der randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase III Studie TITAN mit 1052 eingeschlossenen mHSPC Patienten und drei randomisierten, aktiv-kontrollierten Phase III Studien STAMPEDE, CHARTED und GETUG demonstrieren in der Gesamtschau für die Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zu Docetaxel und ADT eine große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 *Gesamtüberleben* und *rPFS* bestimmt. Aufgrund der numerischen Risikoreduktion im Gesamtüberleben und der Vorteile im validierten Surrogatendpunkt rPFS kann von einer Verlängerung der Überlebensdauer von mHSPC Patienten ausgegangen werden. Aufgrund der beschriebenen methodischen Limitationen kann dieser Zusatznutzen nicht quantifiziert werden. Damit ergibt sich in der **Nutzenkategorie Mortalität** ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

In den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bestehen keine signifikanten, patientenrelevanten Vorteile oder Nachteile. Dadurch ergibt sich in den **Nutzenkategorien Morbidität** und gesundheitsbezogene Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den Hauptkategorien d.h. für *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE* und *Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* im adjustierten indirekten Vergleich von Apalutamid und ADT versus Docetaxel und ADT statistisch signifikante Vorteile in der Vermeidung von UE. Die Vorteile von Apalutamid und ADT in der Vermeidung von UE erreichen für den Endpunkt *Schwerwiegende UE* das Ausmaß eines dramatischen Effekts. Aufgrund der relevanten Vermeidung von *Schwerwiegenden UE* und *Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)* ergibt sich somit in der Nutzenkategorie Verträglichkeit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der **Gesamtschau** der Ergebnisse kann im Vergleich von Apalutamid und ADT mit Docetaxel und ADT ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zu Docetaxel und ADT zeigt sich mit der Behandlung mit Apalutamid und ADT eine 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. Es wird unterteilt in lokales, lokal-fortgeschrittenes und metastasiertes Stadium. Im lokalen Stadium beschränkt sich der Tumor auf die Prostata, im lokal-fortgeschrittenen Stadium hat sich der Tumor bereits auf umliegende Organe ausgebreitet. Aus dem Stadium des lokalen oder lokal-fortgeschrittenen Prostatakarzinoms können Patienten in das Stadium des metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) fortschreiten. Neben progredienten Patienten kann das mHSPC auch bei neu diagnostizierten Patienten bereits initial identifiziert werden.

Für Patienten mit mHSPC ist deshalb ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung lediglich eine Frage der Zeit und erfolgt für gewöhnlich nach ca. zwei Jahren, bei Patienten mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-mHSPC im Median nach bereits 15 Monaten. Das heißt, bei der Erkrankung des mHSPC handelt es sich um eine palliative Therapiesituation, in der die weitere Ausbreitung des Tumors, insbesondere von Fernmetastasen verhindert werden soll. Mit dem erstmaligen Auftreten von Fernmetastasen im mHSPC erfahren diese Patienten eine bedeutsame Zäsur in ihrer Erkrankung, da nunmehr ein kurativer Behandlungsansatz nicht mehr möglich ist.

In diesem nun palliativen Erkrankungsstadium ist das Ziel einer wirksamen Therapie die Aufrechterhaltung der Lebensqualität und die Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Neuauftreten von Symptomen.

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)

Im Verlauf einer ADT kommt es regelhaft zu einem Adaptionprozess der Prostatakarzinomzellen an das testosteronarme Milieu, wodurch es zu einer frühzeitigen Progression der Erkrankung in das kastrationsresistente Stadium und einer verkürzten Lebenszeit der Patienten kommt. Der durch eine Therapie verzögerte Eintritt in das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kastrationsresistente und damit terminale Stadium des Prostatakarzinoms bedeutet für die Patienten eine längere Zeit bis zu einer weiteren Zäsur in ihrem Erkrankungsverlauf.

Mit den Zulassungen von Abirateron und Docetaxel stehen seit kurzem weitere Behandlungsmöglichkeiten im mHSPC Stadium zur Verfügung.

Von diesen beiden zugelassenen Wirkstoffen kann Abirateron auf Grund einer eingeschränkten Zulassung jedoch nicht für alle Patienten im mHSPC Stadium zum Einsatz kommen, sondern nur für die Gruppe der neu diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC.

Insbesondere für die Gruppe von Patienten, die nicht mit Abirateronacetat behandelt werden können, stellt die zytotoxische Chemotherapie mit Docetaxel die alleinige Therapieoption dar. Eine Chemotherapie kann die bislang zumeist symptomfreien bzw. gering symptomatischen Patienten erstmalig in Berührung mit deren schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie mit den Belastungen einer intravenösen Applikation bringen. Dies gilt insbesondere, da eine solche Chemotherapie mit bekannten, relevanten myelosuppressiven Nebenwirkungen einhergeht. Diese treten selten in Erscheinung, bringen jedoch bei Auftreten lebensbedrohliche Komplikationen mit sich. Aus den genannten Gründen handelt es sich bei dem Einsatz einer Chemotherapie um eine Therapieentscheidung, die einer besonderen Abwägung bedarf.

Diese patientenindividuelle Therapieentscheidung im neu diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC zwischen Docetaxel oder Abirateronacetat erfolgt gemäß der S3-Leitlinie nach dem individuellen Bedarf des Patienten hinsichtlich des Therapiebedarfs der Symptome, potentiell auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wie dem neutropenischen Fieber oder anderen lebensbedrohlichen Komplikationen bei Docetaxel und dem bestehenden individuellen Komorbiditätsprofil des einzelnen Patienten.

Der orale Androgensignal-Inhibitor Apalutamid stellt durch seine einfache Anwendung und die uneingeschränkte breite Zulassung in der Indikation somit eine zusätzliche Option in der Therapiesequenz des Prostatakarzinoms dar. Hierdurch kann die Behandlung mit Apalutamid einen wichtigen Beitrag zum Erfolg einer gesamten Therapiestrategie bei mHSPC leisten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 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 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)	3.111 (2.586-3.637)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 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 1-14: 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	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	beträchtlich	3.111 (2.586-3.637)

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 1-15 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 1-15: 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	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)	52.236,58 – 54.238,67	135.083.788,49 – 197.266.018,21
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-16 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 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
135.083.788,49 – 197.266.018,21

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-17: 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	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	52.236,58 – 54.238,67	135.083.788,49 – 197.266.018,21
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-18 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 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
135.083.788,49 – 197.266.018,21

Geben Sie in Tabelle 1-19 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 1-19: 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	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)	Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel und Prednison oder Prednisolon	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	10.691,83 – 12.697,85	27.649.072,38 – 46.182.066,27
A	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)	Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon	Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	47.179,88 – 49.187,21	122.007.160,44 – 178.893.855,60

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 unzerteilt geschluckt) oral als tägliche Einmalgabe und kann mit oder ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Wenn eine Toxizität \geq Grad 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung bei einem Patienten auftritt, sollte die Einnahme besser unterbrochen als dauerhaft beendet werden. Sind die Symptome auf \leq Grad 1 oder den ursprünglichen Schweregrad abgeklungen, sollte der Patient wieder zu seinem üblichen Einnahmeplan oder, wenn erforderlich, zu einer verringerten Dosierung (180 mg oder 120 mg) zurückkehren.

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. Deshalb sollte zu Beginn der Behandlung mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Apalutamid eine Überprüfung der bestehenden Begleitmedikation erfolgen. 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. Die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes oder Dyslipidämie soll gemäß dem Versorgungsstandard optimiert werden.

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten, unter anderem schwere/instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse, sowie mit klinisch relevanten ventrikulären Arrhythmien waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Apalutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen.

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

Die nachfolgenden Angaben stammen aus dem Risk-Management-Plan und beziehen sich auf die Zusammenfassung der in Teil III („Pharmacovigilance Plan including Post-Authorisation Safety Studies“) enthaltenen Informationen sowie der in Teil V.3 angegebenen Zusammenfassung für risikominimierende Aktivitäten („Summary of Risk Minimization Measures and Pharmacovigilance Activities“).

Es erfolgt in Tabelle 1-20 eine Auflistung wichtiger identifizierter und fehlender Risiken.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Risikominimierende Maßnahmen/ Zusammenfassung

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Krampfanfälle	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4, 4.7 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation - Verschreibungsstatus <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine
Sturz	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation - Verschreibungsstatus <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine
Nicht pathologische Frakturen	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation - Verschreibungsstatus <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten wie im Abschnitt III.1 des RMP beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gezieltes Nachverfolgen des Ereignisses mit dem Berichtenden mittels eines Standardfragebogens <p>Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine
Ischämische Herzerkrankung	<p>Routine risikominimierende Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 und 4.8 der Fachinformation sowie Abschnitt 2 und 4 der Gebrauchsinformation - Verschreibungsstatus <p>Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.</p>	<p>Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten</p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Bedeutende fehlende Informationen		
Behandlung von Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.2 und 5.2 der Fachinformation - Verschreibungsstatus Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - Phase 1 PK Studie 56021927PCR1026
Behandlung von Patienten mit klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> - Detaillierte Beschreibung/ Information in Abschnitt 4.4 der Fachinformation - Verschreibungsstatus Keine weiteren risikominimierenden Maßnahmen, da die Informationen in den Produktinformationstexten als ausreichend erachtet werden.	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: Machbarkeitsbeurteilung für eine prospektive Beobachtungssicherheitsstudie
Karzinogenes Potential	Routine risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> - Verschreibungsstatus Weitere risikominimierende Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> - Keine 	Kontinuierliches Monitoring mit Routine Pharmakovigilanzaktivitäten Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> - Präklinische Studie: TOX11338 - Präklinische Studie: TOX13540

Die oben genannten Risiken werden Gegenstand der Veröffentlichung im EPAR.