

Clinical Effectiveness, Safety, Benefit-Harm Balance and Health Economic Characteristics of Treatments for Newly Diagnosed Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer



Health Technology Assessment Report Zusammenfassung

Clinical assessment team:

Dominik Menges¹, Henock G. Yebyo¹, Sergio Sivec-Muniz¹, Sarah R. Haile¹, Milo A. Puhan¹

Health economic assessment team:

Michaela Barbier², Yuki Tomonaga¹, Matthias Schwenkglenks^{1,2}

Affiliation list:

¹Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute (EBPI), University of Zurich, Switzerland

²Institute of Pharmaceutical Medicine (ECPM), University of Basel, Basel, Switzerland

07 Juli 2021

Impressum

Swiss Medical Board
Haus der Akademien
Laupenstrasse 7
3001 Bern

Geschäftsstelle
Susanna Marti Calmell

Telefon +41 76 515 02 20
info@swissmedicalboard.ch
www.swissmedicalboard.ch

Abkürzungen

ADT	Androgen Deprivation Therapy
AE	Adverse Effect
CBA	Cost-Benefit Analysis
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI	Brief Pain Inventory
CEAC	Cost-Effectiveness Acceptability Curve
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
CHF	Swiss Franc
CI	Confidence Interval
CHOP	Swiss classification of surgeries
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer
CT	Computed Tomography
DRG	Diagnosis Related Group
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
e.g.	exempli gratia (lat., = for example)
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-Dimension 5-Level Questionnaire
FFS	Failure-Free Survival
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
GDP	Gross Domestic Product
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Classification of Diseases
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
i.e.	id est (lat., = that is)
IPD	Individual Patient Data
IQR	Interquartile Range
IRR	Incidence Rate Ratio
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenous
KM	Kaplan-Meier
KVG	Swiss health insurance law ("Krankenversicherungsgesetz")
LCL	Lower Confidence Limit
LHRH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
LSMD	Least-Squares Mean Difference
LYs	Life Years
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
MD	Mean Difference

mHSPC	Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer
MID	Minimal Important Difference
nsAA	Non-Steroidal Anti-Androgens
OS	Overall Survival
PD	Progressive Disease
PFS	Progression-Free Survival
cPFS	Clinical Progression-Free Survival
rPFS	Radiographic Progression-Free Survival
PH	Proportional Hazard
PICO	Population, Intervention, Comparator, Outcome
p.o.	per os (taken orally)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Risk Ratio
sc.	Subcutaneous
SD	Standard Deviation
SFOPH	Swiss Federal Office of Public Health
SF-36	Short-Form-36 Questionnaire
SHS	Swiss Hospital Statistics
SFSO	Swiss Federal Statistical Office
SwissDRG	Swiss Diagnosis Related Group
UCL	Upper Confidence Limit
UK	United Kingdom
USA	United States of America
USD	United States Dollars
VAS	Visual Analogue Scale
vs.	versus
WTP	Willingness To Pay

Zusammenfassung

Einführung

Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern und stellt eine hohe Belastung für Patienten und Gesundheitssysteme dar. Prostatakrebs zeichnet sich durch ein relativ langsames Fortschreiten der Erkrankung aus und spricht typischerweise gut auf Behandlungen an, die die Produktion von Androgenen (z. B. Testosteron) reduzieren. Beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakrebs (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer*; mHSPC) gilt eine solche Androgen-Deprivationstherapie (*androgen deprivation therapy*; ADT) seit langem als Standardbehandlung. Patienten mit mHSPC haben entweder noch nie eine ADT erhalten oder zeigen eine anhaltende Empfindlichkeit gegenüber ADT. mHSPC wird typischerweise entweder bei der Erstdiagnose von Prostatakrebs (d.h. *de novo*) oder als Progression nach lokaler Behandlung des Primärtumors (d.h. Progression nach vorheriger lokaler Therapie) diagnostiziert. Inzwischen stehen verschiedene Behandlungen zur Verfügung, die die Prognose von Patienten mit mHSPC nachweislich erheblich verbessern, wenn sie in Kombination mit ADT gegeben werden.

Die Behandlungsoptionen bei mHSPC umfassen derzeit ADT allein oder in Kombination mit Chemotherapie (Docetaxel), neuen Hormonbehandlungen (Abirateron, Enzalutamid oder Apalutamid) oder Strahlentherapie. Die verfügbaren Behandlungen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Auswirkung auf das Überleben, das Fortschreiten der Erkrankung, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschten Nebenwirkungen als auch hinsichtlich ihrer Kosten. Daher wird die optimale Behandlung für Männer mit mHSPC, die sowohl *de novo* diagnostiziert oder nach vorheriger lokaler Therapie fortschreiten, derzeit diskutiert. Dieses Health Technology Assessment (HTA) zielt darauf ab, die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit, das Nutzen-Schaden-Verhältnis und die gesundheitsökonomischen Eigenschaften von Docetaxel, Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid und Strahlentherapie in Kombination mit ADT untereinander und im Vergleich zu ADT allein bei Patienten mit mHSPC in der Schweiz zu bewerten.

Methoden

PICO

Die **Population**, die für dieses HTA von Interesse war, waren erwachsene Männer mit neu diagnostiziertem mHSPC - sowohl *de novo* diagnostiziert, als auch bei Progression nach vorheriger lokaler Therapie - die zuvor keine systemische Therapie erhalten hatten.

Wir untersuchten die folgenden **Interventionen**:

- ADT + Docetaxel (75mg/m² Körperoberfläche, verabreicht intravenös (i.v.) alle 3 Wochen für 6 Zyklen) + Prednison 10mg/Tag für 6 Zyklen
- ADT + Abirateronacetat (1.000mg/Tag orale Gabe (p.o.)) + Prednison 5mg/Tag
- ADT + Enzalutamid (160mg/Tag p.o.)
- ADT + Apalutamid (240mg/Tag p.o.)

Bei der Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit haben wir zusätzlich ADT + Strahlentherapie (externe Strahlentherapie der Prostata, gefolgt von ADT allein) als ergänzende Intervention zu den oben genannten systemischen mHSPC-Behandlungen bewertet.

Wir haben die folgenden Vergleichsbehandlungen in Betracht gezogen:

- ADT allein oder in Kombination mit Placebo (zugelassene Dosis). ADT kann eine Orchiektomie oder eine Behandlung mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten oder -Antagonisten beinhalten.
- ADT + nicht-steroidale Antiandrogene der ersten Generation (nsAA)

Wir haben die folgenden **Ergebnisse** von Interesse definiert:

- Gesamtüberleben (*overall survival*; OS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*; HRQoL)
 - Gesamt-HRQoL gemessen mit EQ-5D, SF-36, EORTC QLQ-C30
 - Prostatakrebs-spezifische Lebensqualität gemessen durch: FACT-P, FACIT-F, Brief Pain Inventory (BPI), Brief Fatigue Inventory (BFI).
- Progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*; PFS)
 - Primär klinisches (cPFS) oder radiologisches PFS (rPFS), alternativ versagenfreies Überleben (*failure-free survival*; FFS) oder biochemisches PFS (bPFS).
- Unerwünschte Ereignisse (*adverse effects*; AEs)
- Kosten, qualitätsadjustierte Lebensjahre (*quality-adjusted life-years*; QALYs), inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse (*incremental cost-effectiveness ratios*; ICERs) mit QALYs im Nenner

Wir hielten die folgenden **Untergruppen** von Interesse für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit:

- High- vs. Low-Volume-Erkrankung (nach CHAARTED; High-Volume-Erkrankung ist definiert als eines der beiden folgenden Kriterien: viszerale Metastasen oder ≥ 4 Knochenläsionen mit ≥ 1 ausserhalb der Wirbelkörper und des Beckens)
- *De novo* mHPSC vs. Progression nach vorheriger lokaler Therapie
- Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit vs. nicht eingeschränkte Leistungsfähigkeit (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≥ 1 vs. 0).

Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit

Wir führten eine systematische Literaturrecherche und eine anschliessende Netzwerk-Metaanalyse (*network meta-analysis*; NMA) durch, um Effekte der verschiedenen mHSPC-Behandlungen im Vergleich zu ADT allein sowie relativ zueinander zu bestimmen. Wir durchsuchten MEDLINE, EMBASE, CENTRAL und ClinicalTrials.gov bis Februar 2020 und sichteten Konferenzberichte von 2016 bis April 2020 nach relevanten Aufzeichnungen von randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trials*; RCTs). Wir führten einen vollständigen standardisierten Screening- und Bewertungsprozess für alle

identifizierten Referenzen durch. Zwei Prüfer untersuchten und extrahierten unabhängig die Daten der qualifizierten RCTs. Wir bewerteten die identifizierten RCTs hinsichtlich ihres Verzerrungsrisikos auf Outcome-Ebene unter Verwendung des RoB 2.0-Tools.

Wir führten frequentistische NMAs mit zufälligen Effekten durch, basierend auf den von den RCTs berichteten aggregierten Daten. Wir bewerteten die Angemessenheit der Kombination der Evidenz aus den verschiedenen RCTs in der Meta-Analyse und führten Sensitivitätsanalysen durch wo dies angemessen erschien (relevant für die RCTs LATITUDE, ENZAMET und STAMPEDE). Wir haben die Effekte für ADT + Strahlentherapie separat analysiert, da diese Behandlungswahl unabhängig von der Wahl der systemischen Behandlung ist und nur bei *de novo* mHSPC indiziert ist. Für unerwünschte Ereignisse (AE) berechneten wir auf Studienebene Inzidenzraten, basierend auf den Studienereignissen und der Personenzeit unter Risiko (unter Verwendung der medianen Nachbeobachtungszeit). Anschliessend berechneten wir Inzidenzratenverhältnisse (*incidence risk ratios*) auf Studienebene und kombinierten diese mit Hilfe einer Meta-Analyse auf Behandlungsebene. Wo eine Meta-Analyse nicht möglich war, fassten wir die Ergebnisse narrativ zusammen. Zuletzt bewerteten wir die Qualität der verfügbaren Evidenz für die kritischen Wirksamkeitsendpunkte gemäss dem GRADE-Ansatz (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) für NMA.

Nutzen-Schaden-Bewertung

Die Nutzen-Schaden-Bewertung (*benefit-harm analysis; BHA*) betrachtete Nutzen- und Schadensendpunkte von ADT + Docetaxel, ADT + Abirateron, ADT + Enzalutamid und ADT + Apalutamid, um die Nutzen-Schaden Balance oder den klinischen Nettonutzen aus Sicht der klinischen Entscheidungsfindung zu bestimmen. Wir verwendeten einen von Gail et al. entwickelten Ansatz, welcher ermöglichte, das Nutzen-Schaden Verhältnis der verschiedenen systemischen mHSPC-Behandlungen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der relativen Behandlungseffekte, des Basisrisikos für die Endpunkte sowie der relativen Wichtigkeit der Endpunkte (Patientenpräferenzen) zu bewerten.

Wir verwendeten die Risikoreduktion der Gesamttodesfälle (d.h. die durch die Behandlung verhinderten Todesfälle) als Nutzen im Modell sowie Grad 1-2 AEs und Grad 3-4 AEs (gemäss den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) als Schaden. Wir haben die folgenden Parameter für unsere Analyse verwendet:

- Relative Behandlungseffekte: Es wurden Inzidenzratenverhältnisse berechnet, um die Risikoreduktion der Gesamttodesursache sowie das Exzessrisiko für Schäden (d. h. Grad 1-2 und Grad 3-4 AEs) zu schätzen, basierend auf Daten, die im Rahmen der systematischen Übersichtsarbeit und der Netzwerk-Metaanalyse erhoben wurden (siehe Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit).
- Basisrisiko für die Endpunkte: Wir verwendeten die durchschnittlichen Gesamttodesraten sowie die Raten für Grad 1-2 und Grad 3-4 AEs, berechnet aus den RCT-Daten für Patienten, welche nur mit ADT behandelt wurden (Gesamttodesrate: 8,9 pro 1.000 Patientenmonate, 95% CI 7,1 bis 11,1; Grad 1-2 AEs: 21,6 pro 1.000 Patientenmonate, 95% CI 13,5 bis 34,5; und Grad 3-4 AEs: 10,4 pro 1.000 Patientenmonate, 95% CI 5,8 bis 18,8).

- Präferenzgewichte: Patientenpräferenzen oder Präferenzgewichte stellen die relative Wichtigkeit (bzw. den Schweregrad) von Ereignissen dar, wobei ein höherer Wert bedeutet, dass Patienten eine grössere Präferenz für die Vermeidung des Ereignisses haben. Aufgrund des Mangels an empirischer Evidenz zu Patientenpräferenzen aus Studien beim mHSPC haben wir generische Werte für den Gesamttod (1,00 auf einer Skala von 0 bis 1), Grad 1-2 AE (0,18) und Grad 3-4 AE (0,53) verwendet. Diese Gewichte basieren auf Werten, die zuvor in BHAs in anderen Entscheidungskontexten, einschliesslich Brustkrebs, verwendet wurden. Diese wurden dann auf ihre Übertragbarkeit basierend auf Schweregrad und Konsequenzen für die Patienten bewertet und mit der begrenzt verfügbaren Evidenz aus Präferenzstudien verglichen.
- Zeithorizont: Der kumulative klinische Nettonutzen der mHPSC-Behandlungen wurde über einen Zeithorizont von 24 Monaten bewertet. Dieser Zeithorizont entsprach dem medianen progressionsfreien Überleben von mHSPC-Patienten auf Basis der gepoolten RCTs aus der ökonomischen Bewertung innerhalb dieses HTA.

Unter Annahme konstanter Raten der Gesamttodesfällen und der AE über 24 Monate wurden die kumulativen Risiken dieser Endpunkte unter Verwendung eines exponentiellen Modells für eine theoretische Kohorte von 1.000 Patienten geschätzt, die eine Kombinationsbehandlung gegen mHSPC erhielten. Die erwarteten kumulativen Risiken der Endpunkte wurden zudem auch für eine gleich grosse Kohorte geschätzt, die nur mit ADT behandelt wurde. Dann wurden die absoluten Unterschiede in den Inzidenzraten der Endpunkte mit und ohne Interventionen berechnet und anschliessend individuell auf Basis der Präferenzgewichte für diese Endpunkte gewichtet. Die Schätzer jedes Nutzen- und Schaden-Endpunktes wurden zu einem Nutzen-Schaden-Index oder klinischen Nettonutzen addiert. Der Index zeigt an, ob der Nutzen die Schäden überwiegt (positiver Index) oder umgekehrt (negativer Index), oder ob weder Nutzen noch Schaden überwiegen (Index gleich Null). Die Analyse wurde stochastisch mit 100.000 Wiederholungen durchgeführt, wobei die Unsicherheit der Parameterschätzungen berücksichtigt wurde, um eine Verteilung des Nutzen-Schaden-Index zu generieren. Aus der Verteilung des Index berechneten wir die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten, die die Interventionen erhielten, einen klinischen Nettonutzen erfahren würden. Eine Wahrscheinlichkeit über 60% wurde als klinischer Nettonutzen (oder mehr klinischer Nutzen als Schaden) interpretiert, unter 40% als Nettoschaden (weniger Nutzen als Schaden), und zwischen 40% und 60% als weder schädlich noch nützlich. Zusätzlich schätzten wir die absoluten erwarteten Ereignisse für Gesamttod und Grad 1-2 AE und Grad 3-4 AE über den 24-Monats-Zeithorizont. Da die Nutzen-Schaden-Analyse in hohem Masse von der Auswahl der Evidenz für die Eingangsparameter abhängt, testeten wir die Sensitivität des klinischen Nettonutzens für verschiedene alternative Schätzungen. Dazu gehörten die Verwendung eines längeren Zeithorizonts (60 Monate), niedrigere Präferenzgewichte (0,05 für Grad 1-2 AE und 0,25 für Grad 3-4 AE), eine höhere Gesamttodesrate (17,9 pro 1.000 Patientenmonate; aggregierte Schätzung basierend auf gepoolten rekonstruierten RCT-Daten aus der gesundheitsökonomischen Bewertung), alternative Masse für den relativen Behandlungseffekt basierend auf einer Netzwerk-Meta-Analyse sowie der Ausschluss von

RCTs mit Unsicherheiten bezüglich der Verwendung der berichteten Daten (z.B. LATITUDE, ENZAMET).

Gesundheitsökonomische Literaturrecherche

Für die systematische Literaturrecherche gesundheitsökonomischer Studien wurde eine Suchstrategie entwickelt, um alle relevanten Referenzen in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library zu identifizieren. Die Suchstrategie wurde durch eine Kombination des Suchstrings, der im klinischen Teil dieses Bewertungsberichts verwendet wurde, sowie von veröffentlichten Suchstrategien für gesundheitsökonomische Analysen erstellt. Es wurde ein zweistufiger Prozess bestehend aus Titel/Abstract- und Volltextscreening durchgeführt. Die Datenextraktion und Qualitätsbewertung gemäss der 24 Punkte umfassenden Checkliste der Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) wurde für alle Artikel durchgeführt, die über eine umfassende gesundheitsökonomische Evaluationsstudie berichten. Demographische Daten der Studienpopulation und die Studiencharakteristika wurden zusammengefasst. Die Messung und Quellen der klinischen Wirksamkeit und der Kosten wurden zusammengefasst und die Ergebnisse der Kosten-Effektivitäts-Analysen verschiedener Behandlungsvergleiche wurden sowohl in Bezug auf die einzelnen Studien, wie auch studienübergreifend beschrieben.

Kosten-Wirksamkeits-Analyse

Wir analysierten das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der ADT und der vier ADT-Kombinationsstrategien (ADT mit Docetaxel, Abirateron, Enzalutamid oder Apalutamid) aus der Perspektive der Schweizer Kostenträger im Gesundheitswesen. Zu diesem Zweck entwickelten wir ein 3-Stadien-Markov-Kohorten-Simulationsmodell mit sich gegenseitig ausschliessenden Gesundheitszuständen: progressionsfreie Erkrankung, fortgeschrittene Erkrankung (*progressed disease*; PD) und Tod. Aufgrund der schlechten Prognose von mHSPC-Patienten und basierend auf einer Extrapolation von gepoolten RCT Überlebensdaten, die in diese Bewertung einbezogen wurden, wählten wir einen Zeithorizont von 15 Jahren. Das Modell verwendete ausserdem eine Diskontierungsrate von 3 % für Kosten und Effekte und eine Zykluslänge von 1 Monat. Wir nahmen an, dass Patienten nach dem Fortschreiten der Erkrankung zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC) entweder eine palliative Versorgung, oder eine oder zwei weitere Behandlungslinien erhalten würden, letztere wiederum gefolgt von palliativer Behandlung.

Um die Übergangswahrscheinlichkeiten für das gesundheitsökonomische Modell zu erhalten, führten wir eine Meta-Analyse (Cox-Fraily-Modell) von rekreatierten OS- und PFS-Kurven für die ADT-Behandlung aus mehreren RCTs durch. Dazu digitalisierten wir die publizierten OS- und PFS-Kurven und rekreatierten individuelle Patientendaten (IPD). Wir extrapolierten die gepoolten OS- und PFS-Kurven unter ADT auf den 15-Jahres-Zeithorizont mit der am besten passenden parametrischen Verteilung. Für die Interventionsstrategien erhielten wir OS- und PFS-Kurven, indem wir die gepoolten ADT-Kurven mit dem jeweiligen Behandlungseffekt (Hazard Ratio (HR)) kombinierten. Wir verwendeten HRs aus der NMA des klinischen Teils, basierend auf aggregierten Daten, aber auch aus einem eigenen (Cox mixed effects) Modell, das wiederum auf rekreatierten IPD-Daten basierte und alle Behandlungsstrategien einschloss.

Medikamentenkosten sowie stationäre und ambulante Kosten wurden offiziellen und öffentlich zugänglichen Schweizer Quellen entnommen. Wir verwendeten publizierte Nutzwerte für die verschiedenen Gesundheitszustände und basierten die AE-Raten auf einer Meta-Analyse des klinischen Teils. Wir konsultierten zwei medizinische Experten aus der Schweiz, um angemessenen Werte und Annahmen für den Schweizer Ressourcenverbrauch zu erhalten. Um Parameter- und Strukturunsicherheiten zu untersuchen, führten wir deterministische und probabilistische Sensitivitätsanalysen sowie mehrere Szenarioanalysen durch.

Budget-Impact-Analyse

Die Budget-Impact-Analyse wurde in zwei Hauptschritten durchgeführt. Zunächst wurde die Gesamtzahl der betroffenen Patienten pro Jahr in der Schweiz geschätzt, wobei Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakrebs (d. h. inzidente Fälle, die direkt als mHSPC eingestuft wurden) und bereits bekannte Prostatakrebspatienten, die eine Progression nach einer vorherigen lokalen Therapie hatten (d. h. prävalente Fälle), berücksichtigt wurden. Dazu wurden nationale Daten zur Prostatakrebs-Inzidenz und -Prävalenz mit international publizierten Informationen kombiniert. Alle Schätzer wurden um die berichtete und geschätzte Altersverteilung der Schweizer Männer adjustiert. In einem zweiten Schritt wurde die geschätzte Anzahl der betroffenen Patienten mit undiskontierten Kostenschätzungen für die ersten fünf Jahre nach Diagnose aus der Kosten-Effektivitäts-Analyse kombiniert. Kosten auf nationaler Ebene wurden aus Sicht der Schweizer Kostenträger im Gesundheitswesen bis 2030 geschätzt.

Da kaum Informationen über die Verteilung der verschiedenen Behandlungen bei mHSPC-Patienten verfügbar waren und der Marktzugang der untersuchten Behandlungen in verschiedenen Jahren erfolgte, verwendeten wir eine Standardbehandlungsannahme, die die klinische Praxis vor der Marktzulassung von Abirateron, Enzalutamid und Apalutamid repräsentieren sollte: 50% der Patienten würden ADT allein erhalten, während 50% ADT + Docetaxel erhalten würden. Mehrere alternative Annahmen, einschliesslich Monotherapien (z.B. alle Patienten erhalten ADT + Abirateron) und Kombinationen (z.B. 50% ADT allein, 25% ADT + Docetaxel, 25% ADT + Abirateron), wurden analysiert. Für alle Analysen wurden feste Marktanteile angenommen, d.h. es wurde über den gesamten Zeithorizont der Analyse der gleiche anteilige Behandlungsprozentsatz angenommen. Darüber hinaus wurde angenommen, dass die Patienten nicht zwischen verschiedenen Behandlungsstrategien wechseln würden.

Ergebnisse & Diskussion

Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit

Wir haben 2724 unterschiedliche Referenzen gescreent und acht geeignete Studien für den Einschluss in unsere systematische Übersicht und Netzwerk-Metaanalyse identifiziert. Wir fanden drei RCTs, die ADT + Docetaxel (GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE Arm C) untersuchten, zwei, die ADT + Abirateron (LATITUDE, STAMPEDE Arm G), ADT + Enzalutamid (ENZAMET, ARCHES) und ADT + Strahlentherapie (STAMPEDE Arm H, HORRAD) untersuchten, und eine für ADT + Apalutamid (TITAN). Die medianen

Nachbeobachtungszeiten lagen zwischen 14,4 und 83,9 Monaten. LATITUDE schloss nur Hochrisikopatienten ein, ENZAMET erlaubte den gleichzeitigen Einsatz von Docetaxel und verwendete eine Kombination aus ADT + nsAA als Vergleichsintervention, und STAMPEDE schloss auch nicht-metastatische Hochrisikopatienten ein (Daten für metastasierte Patienten waren allerdings in der Regel verfügbar).

In der NMA zeigten alle systemischen mHSPC-Behandlungen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zu ADT allein. Die Analysen ergaben ein Hazard Ratio (HR) von 0,77 (95% Konfidenzintervall (CI) 0,69 bis 0,85; $p < 0,001$) für ADT + Docetaxel, ein HR von 0,66 (95% CI 0,58 bis 0,74; $p < 0,001$) für ADT + Abirateron, ein HR von 0,63 (95% CI 0,48 bis 0,83; $p < 0,001$) für ADT + Enzalutamid und ein HR von 0,65 (95% CI 0,53 bis 0,79; $p < 0,001$) für ADT + Apalutamid, jeweils im Vergleich zu ADT allein. Keiner der Vergleiche zwischen den verschiedenen Interventionen zeigte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil einer systemischen mHSPC-Kombinationsbehandlung gegenüber einer anderen. In Sensitivitätsanalysen zeigten sich erhebliche Unsicherheiten bezüglich der Evidenz aus ENZAMET aufgrund der zuvor diskutierten Probleme sowie relevanter Unterschiede in den Überlebenswirkungen im Vergleich zur ARCHES-Studie, welche auch einen relevanten Einfluss auf die Rangfolge der Behandlungsstrategien hatte. Für ADT + Strahlentherapie fanden wir keinen statistisch signifikanten Vorteil für das Überleben in der Gesamtpopulation von mHSPC Patienten (HR 0,91; 95% CI 0,92 bis 1,03; $p = 0,15$). Wir bewerteten die Qualität der Evidenz als hoch für ADT + Docetaxel und ADT + Apalutamid, moderat für ADT + Abirateron und ADT + Strahlentherapie und niedrig für ADT + Enzalutamid.

In Subgruppenanalysen fanden wir einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für alle neuen Hormonbehandlungen, aber keinen statistisch signifikanten Effekt für ADT + Docetaxel in der Subgruppe mit geringem Volumen, während alle systemischen Kombinationsbehandlungen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil gegenüber ADT allein in der Subgruppe mit hohem Volumen zeigten. Während klinische Praxisleitlinien derzeit jede der systemischen Behandlungen im mHSPC-Setting unabhängig von der Krankheitslast empfehlen, legt der Expertenkonsens zunehmend eine Präferenz für eine der neuen Hormonbehandlungen im Low-Volume-Setting nahe. Für ADT + Strahlentherapie wurde ein statistisch signifikanter Effekt im Low-Volume-Setting beobachtet, jedoch nicht für High-Volume *de novo* mHSPC. Dies steht im Einklang mit den aktuellen Praxisleitlinien, die den Einsatz von Strahlentherapie in Kombination mit ADT nur bei Low-Volume *de novo* mHSPC empfehlen.

Daten zu HRQoL-bezogenen Endpunkten wurden von den eingeschlossenen RCTs viel seltener und wesentlich weniger konsistent berichtet. Wir bewerteten das Risiko einer Verzerrung als moderat bis hoch in fünf von acht Studien. Für ADT + Docetaxel berichteten die Studien relativ konsistent über eine niedrigere HRQoL und höhere Fatigue-Scores während der ersten 3-6 Monate der Behandlung, die mit akuten Effekten der Chemotherapie in Verbindung gebracht wurden. Sie zeigten aber eine höhere HRQoL nach einem Jahr der Behandlung im Vergleich zu ADT allein. Für ADT + Abirateron zeigte die LATITUDE-Studie deutliche, statistisch signifikante Vorteile bezüglich HRQoL, Müdigkeit und Schmerzen bis zu 2,5 Jahren im Vergleich zu ADT allein. Daten aus der STAMPEDE-Studie zeigten ausserdem

einen Vorteil von ADT + Abirateron gegenüber ADT + Docetaxel für die ersten 6 Monate, jedoch nicht zu späteren Zeitpunkten. Für ADT + Enzalutamid zeigte die ENZAMET-Studie einen Vorteil gegenüber ADT + nsAA bezüglich Müdigkeit, kognitiver und körperlicher Funktion, jedoch nicht in den globalen HRQoL-Werten. Hingegen zeigte die ARCHES-Studie über zwei Jahre keinen Unterschied in der HRQoL zwischen ADT + Enzalutamid und ADT allein. Für ADT + Apalutamid wurde kein Unterschied in der HRQoL im Vergleich zu ADT allein beobachtet. Für die Behandlung mit ADT + Strahlentherapie waren keine Daten zur HRQoL verfügbar.

Bezüglich PFS fanden wir eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur Progression für alle systemischen mHSPC-Behandlungen im Vergleich zu ADT allein. Die neuen hormonellen Behandlungen hatten einen statistisch signifikant stärkeren Effekt als ADT + Docetaxel, aber es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den hormonellen Behandlungen festgestellt.

Hinsichtlich der AE zeigten unsere Analysen eine statistisch signifikant höhere Häufigkeit von AE jeglichen Grades für ADT + Docetaxel im Vergleich zu ADT allein, hauptsächlich bedingt durch höhere Inzidenzraten von Grad 3-5 AEs. Die höhere Rate an AE ist durch die akuten Auswirkungen der Chemotherapie in den ersten Behandlungsmonaten zu erklären. Für ADT + Abirateron fanden wir eine geringere Inzidenz von Grad 1-2 AEs, aber eine höhere Inzidenz von Grad 3-5 AEs als für ADT allein, was zu einer vergleichbaren Inzidenz von AEs jeden Grades führte. Sowohl für ADT + Enzalutamid als auch für ADT + Apalutamid wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in den AE-Raten im Vergleich zur alleinigen ADT beobachtet. Für ADT + Strahlentherapie waren nur begrenzte Daten verfügbar, die vergleichbare AE-Raten des Grades 3-5 wie für ADT allein zeigten. Es ist wichtig zu beachten, dass die Studien statistisch nicht stark genug (gepowert) waren, um Unterschiede in den AE-Inzidenzraten zu zeigen, wobei die Studien zu ADT + Docetaxel und ADT + Abirateron eine höhere Präzision erreichten und somit eher einen statistisch signifikanten Unterschied fanden. Darüber hinaus beruht der Vergleich zwischen den verschiedenen Behandlungen auf der Annahme, dass die AE-Inzidenzen über die Zeit konstant sind, was sich auf die Evaluation von ADT + Docetaxel ungünstig auswirken kann. Und schliesslich muss die standardmässige Ko-Behandlung von ADT + Abirateron mit Prednison als zusätzlicher Faktor berücksichtigt werden, der den Vergleich zwischen den Behandlungen beeinflussen kann.

Zusammenfassend zeigte unsere Bewertung der klinischen Effektivität, dass ADT + Docetaxel, ADT + Abirateron, ADT + Enzalutamid und ADT + Apalutamid alle wirksam zu sein scheinen, um das Überleben bei neu diagnostizierten mHSPC-Patienten zu verbessern. Darüber hinaus zeigten wir einen Überlebensvorteil mit ADT + Strahlentherapie bei Low-Volume *de novo* mHSPC-Patienten. Während wir keinen statistisch signifikanten Vorteil einer systemischen mHSPC-Kombinationsbehandlung gegenüber einer anderen fanden, schienen die neuen hormonellen Behandlungen generell einen grösseren Überlebensvorteil zu haben und hatten einen statistisch signifikant grösseren Effekt auf das PFS im Vergleich zu ADT + Docetaxel. Eine Verbesserung der längerfristigen HRQoL wurde für ADT + Abirateron im Vergleich zu ADT allein gezeigt, während ADT + Docetaxel zu einer kurzfristigen Verschlechterung der HRQoL zu führen schien, aber längerfristig zu einer besseren Erhaltung der HRQoL als ADT allein. Wir fanden keinen konsistenten Effekt auf die

Gesamt-HRQoL für ADT + Enzalutamid und ADT + Apalutamid im Vergleich zu ADT allein. Darüber hinaus zeigte unsere Auswertung von AE höhere Raten von schweren AE für ADT + Docetaxel und ADT + Abirateron im Vergleich zur alleinigen ADT, während die AE-Inzidenz für ADT + Enzalutamid und ADT + Apalutamid geringer zu sein schien. Detailliertere Daten zu HRQoL und AE innerhalb und zwischen verschiedenen Patientenuntergruppen wären notwendig, um die relative Wirksamkeit der Behandlungen für diese wichtigen Endpunkte besser beurteilen zu können.

Nutzen-Schaden-Bewertung

In der Nutzen-Schaden-Bewertung zeigten mHSPC-Patienten, die mit ADT + Abirateron, ADT + Enzalutamid und ADT + Apalutamid behandelt wurden, nach 24 Monaten einen klinischen Nettonutzen im Vergleich zu Patienten, die nur mit ADT behandelt wurden. Die Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nettonutzen lag bei 97,5% für ADT + Abirateron, 83,3% für ADT + Enzalutamid und 89,4% für ADT + Apalutamid. Dagegen war es deutlich unwahrscheinlicher, dass der Nutzen von ADT + Docetaxel die Nachteile der Behandlung überwiegt (Wahrscheinlichkeit von 14,9% für einen klinischen Nettonutzen). Die ungünstige Nutzen-Schaden-Balance für ADT + Docetaxel war teilweise auf die geringere relative Risikoreduktion für die Gesamtmortalität zurückzuführen, wurde aber hauptsächlich durch die höheren Raten von AE bestimmt, welche den Nutzen aufhoben.

Wir führten mehrere Sensitivitätsanalysen durch, welche nicht zu anderen Schlussfolgerungen führten. Bei Verwendung eines längeren Zeithorizonts von 60 Monaten beobachteten wir eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nettonutzen im Vergleich zu einem Zeithorizont von 24 Monaten für alle Behandlungen. Die Wahrscheinlichkeit für einen Nettonutzen lag bei 92,0% für ADT + Abirateron, 91,3% für ADT + Enzalutamid und 98,0% für ADT + Apalutamid. Die Nutzen-Schaden-Bilanz für ADT + Docetaxel blieb ungünstig mit einer ähnlichen Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nettonutzen wie nach 24 Monaten (15,1%). Während der Anstieg der Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nettonutzen nur vernachlässigbar war, zeigte der absolute klinische Nettonutzen einen grösseren Anstieg bei einem längeren Zeithorizont. So stieg die Zahl der Äquivalente von verhinderten Todesfällen bei den mit ADT + Abirateron behandelten Patienten von 17 (nach 24 Monaten) auf 36 pro 1.000 Patienten (nach 60 Monaten). In ähnlicher Weise stieg die Zahl der Äquivalente von verhinderten Todesfällen bei den mit ADT + Enzalutamid behandelten Patienten von 45 nach 24 Monaten auf 80 pro 1.000 Patienten nach 60 Monaten und bei den mit ADT + Apalutamid behandelten Patienten von 46 nach 24 Monaten auf 90 pro 1.000 Patienten nach 60 Monaten. Wir fanden jedoch, dass Patienten, die mit ADT + Docetaxel behandelt wurden, eher einen Netto-Schaden erlitten, der 254 Äquivalenten von Todesfällen bei 1.000 mHSPC-Patienten nach 24 Monaten und 169 bei 1.000 Patienten nach 60 Monaten entspricht.

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse haben wir deutlich niedrigere Präferenzgewichte für AE angenommen, also, dass die Patienten weit weniger besorgt über AE sind als in der Hauptanalyse. Diese Analyse ergab ein günstigeres Nutzen-Schaden-Profil für alle Behandlungen, mit sowohl einem höheren klinischen Nettonutzen als auch einer höheren Wahrscheinlichkeit, einen klinischen Nettonutzen zu erfahren. Allerdings überschritt ADT +

Docetaxel immer noch nicht den Schwellenwert der Wahrscheinlichkeit, einen klinischen Nettonutzen zu erfahren (16,4%).

Wir untersuchten auch die Sensitivität der Ergebnisse unter Verwendung unterschiedlicher Datengrundlagen im Modell. Wenn die Evidenz aus GETUG-AFU 15, CHAARTED, LATITUDE und ENZAMET weggelassen wurde, war die Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nettonutzen vergleichbar mit der primären Analyse für ADT + Abirateron, während die Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nettonutzen sowohl für ADT + Docetaxel (2,5% vs. 14,9%) als auch für ADT + Enzalutamid (78,3% vs. 89,4%) relevant niedriger war. Während ADT + Enzalutamid insgesamt einen klinischen Nettonutzen zeigte, hing die Nutzen-Schaden-Balance wesentlich von der Beurteilung der Angemessenheit des Einbezugs der ENZAMET Daten ab. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse, die deutlich höhere Mortalitätsraten auf Basis gepoolter und rekonstruierter Daten aus der ökonomischen Analyse annahm, zeigte die Nutzen-Schaden-Bewertung einen deutlicheren klinischen Nettonutzen bei allen Kombinations-Behandlungen, mit einem fast doppelt so hohen klinischen Nettonutzen im Vergleich zur Hauptanalyse.

Insgesamt zeigte die Nutzen-Schaden-Bewertung die höchste Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nettonutzen für ADT + Apalutamid, gefolgt von ADT + Abirateron und ADT + Enzalutamid. Während die Rangfolge dieser neuen Hormonbehandlungen in den Sensitivitätsanalysen leicht variierte, lag ADT + Docetaxel in allen Analysen an letzter Stelle und erreichte in keiner den Wahrscheinlichkeits-Schwellenwert für einen klinischen Nettonutzen (60%). Es ist jedoch anzumerken, dass diese Analyse zu den ersten Nutzen-Schaden-Bewertungen gehört, die im Zusammenhang mit mHSPC durchgeführt wurden, und es daher nur wenig vergleichbare Evidenz gibt. Daher sollten unsere Ergebnisse mit Vorsicht und unter Berücksichtigung der Limitationen der Studie betrachtet werden, wie z.B. mangelnder Details in den publizierten Studiendaten zu AEs (z.B. Schätzungen für alle Arten und Schweregrade von AE), dem Fehlen von repräsentativen Beobachtungsstudien zur Schätzung des Basisrisikos und dem Fehlen von empirischen Präferenzgewichten aus Patienten-Präferenzbefragungen. Daher sollten die Resultate der Nutzen-Schaden-Bewertung als komplementäre Evidenz zu den anderen Standardkomponenten dieses HTA betrachtet werden.

Gesundheitsökonomische Literaturübersicht

Von den insgesamt 1.799 Einträgen, die durch die elektronischen Datenbankrecherchen identifiziert wurden, waren elf geeignete Kosten-Effektivitäts-Analysen, welche Patienten mit der Diagnose mHSPC einschlossen. Von den identifizierten Studien stammten vier aus China/Hongkong, drei aus Nordamerika (USA oder Kanada), zwei aus Brasilien, eine aus Grossbritannien und eine aus Spanien. Sechs Studien verglichen die Kombination von ADT + Docetaxel mit der alleinigen ADT-Behandlung [Aguiar 2017, Beca 2019, Garcia 2017, Woods 2018, Zhang 2017, Zheng 2017], und vier Studien verglichen ADT + Abirateron mit ADT + Docetaxel oder ADT allein [Aguiar 2019, Chiang 2019, Ramamurthy 2019, Sathianathan 2019]. Eine Studie konzentrierte sich auf die maximale Androgenblockade (durch ADT + Flutamid und Bicalutamid), bot aber auch einen Vergleich von ADT + Docetaxel und ADT

allein [Liu 2019]. Es wurde keine Studie identifiziert, die die Kosteneffektivität von ADT + Enzalutamid, ADT + Apalutamid oder ADT + Strahlentherapie untersucht. Die angenommenen Perspektiven, Zeithorizonte und Kostenarten, die in den Analysen berücksichtigt wurden, waren heterogen.

Gemäss der CHEERS-Checkliste unterschied sich die Qualität der Berichterstattung zwischen den elf qualifizierten Studien erheblich. Da drei Studien bestimmte wichtige Informationen nicht berichteten (z.B. Details zu Studienpopulation, Perspektive, Vergleichsbehandlung, Zeithorizont oder Ergebnisse in Bezug auf inkrementelle Kosten und Outcomes), wurden nur die Ergebnisse von acht der elf Kosteneffektivitätsstudien berücksichtigt.

Die ICERs von ADT + Docetaxel im Vergleich zu ADT allein reichten von 4.033 USD (Woods 2018, Lebenszeithorizont) bis 50.489 USD (Ramamurthy 2019, 3-Jahres-Zeithorizont). Die ICERs von ADT + Abirateron im Vergleich zu ADT + Docetaxel reichten von 295.212 USD (Sathianathan 2019, Lebenszeithorizont) bis 1.009.975 USD (Ramamurthy 2019, 3-Jahres-Zeithorizont). Schliesslich reichten die ICERs für ADT + Abirateron im Vergleich zu ADT allein von USD 188.085 (Chiang 2009, Lebenszeithorizont) bis USD 415.063 (Ramamurthy 2019, 3-Jahres-Zeithorizont).

Kosten-Wirksamkeits-Analyse

In der Basisanalyse unseres Kosteneffektivitätsmodells schätzten wir über einen Zeithorizont von 15 Jahren, dass ADT + Docetaxel und ADT-Monotherapie mittlere Kosten von CHF 70.956 und CHF 55.926 und mittlere QALYs von 4,07 bzw. 3,24 erzielten. Das resultierende ICER betrug CHF 18.124 pro gewonnenem QALY.

ADT + Apalutamid wurde als eine dominierte Strategie eingeschätzt (d.h. höhere Kosten und geringere QALYs in Bezug zur Vergleichsbehandlung). Wir fanden zudem, dass ADT + Abirateron und ADT + Enzalutamid zu hohen ICERs über CHF 100.000 pro gewonnenem QALY führten (CHF 294.163/QALY für ADT + Abirateron verglichen mit ADT + Docetaxel, CHF 1.066.633/QALY für ADT + Enzalutamid verglichen mit ADT + Abirateron).

Die wesentlichsten Kostenkomponenten für alle neuen Hormonbehandlungen waren die Kosten für die Medikamente selbst. Konkret machten die Kosten für die Medikamentenbeschaffung und -verwaltung insgesamt 91% der Gesamtkosten für ADT + Enzalutamid, 89% für ADT + Abirateron, 88% für ADT + Apalutamid, 58% für ADT + Docetaxel und 39% für ADT-Monotherapie aus.

In den deterministischen Sensitivitätsanalysen hatten Veränderungen der Nutzwerte vor Erreichen der Progression, der Grösse der relativen Effekte der Behandlungen (HRs) und des Anteils der Patienten, die nach der ersten Progression weitere Behandlungslinien erhielten, den grössten Einfluss auf die ICER. Dennoch lagen alle ICER in den deterministischen Sensitivitätsanalysen, die ADT + Docetaxel mit ADT-Monotherapie verglichen, unter 25.000 CHF pro gewonnenem QALY. Für Vergleiche zwischen ADT + Abirateron und ADT + Docetaxel schätzen wir die ICERs immer über CHF 100.000 pro gewonnenem QALY.

In einigen wenigen Szenarien wurde ADT + Enzalutamid wie auch ADT + Apalutamid dominiert; zum Beispiel, wenn die Daten der LATITUDE und ENZAMET Studien für die Schätzung der Behandlungseffekte (HRs) ausgeschlossen wurden oder wenn der Zeithorizont auf 5 Jahre beschränkt wurde. Mit Ausnahme von Veränderungen der Medikamentenpreise hatten fast alle übrigen Szenarien einen moderaten bis geringen Einfluss auf die ICER Modellergebnisse.

Zusammenfassend folgern wir aus der Kosten-Effektivitäts-Analyse, dass das ICER von ADT + Docetaxel verglichen mit ADT-Monotherapie auf CHF 18.124 geschätzt wird und sehr wahrscheinlich unter CHF 100.000 pro gewonnenem QALY liegt, während die Behandlungsstrategien mit den neuen Hormonbehandlungen bei den derzeitigen Preisen wahrscheinlich über diesem Wert liegen.

Budget-Impact-Analyse

Unter Berücksichtigung des Wachstums und der Alterung der Schweizer Bevölkerung schätzten wir, dass die Gesamtzahl der Prostatakrebepatienten in der Schweiz von ca. 33.300 Fällen im Jahr 2020 auf mehr als 41.000 im Jahr 2030 ansteigen wird. Unter der Annahme, dass die altersspezifischen Häufigkeiten von mHSPC unter den Prostatakrebepatienten konstant bleiben, wurde die geschätzte Gesamtzahl der neu diagnostizierten mHSPC-Fälle von 837 im Jahr 2020 auf mehr als 1.000 im Jahr 2030 (+23%) geschätzt.

Die Ergebnisse der Budget-Impact-Analyse legten nahe, dass die Gesamtkosten von mHSPC-Fällen in der Schweiz stark von der Behandlungsstrategie abhängen. ADT allein (CHF 35,7 Mio.) und ADT + Docetaxel (CHF 46,3 Mio.) waren weniger teuer als ADT + Abirateron, ADT + Enzalutamid oder ADT + Apalutamid (mehr als CHF 150 Mio. im Jahr 2020). Die Kosten der Behandlungsstrategien hingen stark von der angenommenen proportionalen Verwendung der verschiedenen Kombinationsbehandlungen ab. Zum Beispiel führte die Annahme, dass 50% der in Frage kommenden Patienten mit ADT allein, 25% mit ADT + Docetaxel und 25% mit ADT + Abirateron behandelt würden, zu Gesamtkosten von 70,9 Mio. CHF im Jahr 2020 (d.h. 35,2 Mio. CHF mehr als bei einer Behandlung mit ADT allein). Laut Expertenmeinung ist es sehr schwierig abzuschätzen, wie mHSPC-Patienten in der Schweiz derzeit behandelt werden (d.h., welcher Prozentsatz welche Behandlung erhält). Dennoch scheint es offensichtlich, dass der Einsatz der untersuchten neuen Hormonbehandlungen bei mHSPC-Patienten in ständiger Entwicklung ist und sich in den nächsten Jahren sehr schnell ändern kann.

Fazit

In diesem HTA haben wir die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit, das Nutzen-Schaden-Verhältnis und die gesundheitsökonomischen Eigenschaften von Docetaxel, Abirateron, Enzalutamid und Apalutamid untereinander und in Kombination mit ADT im Vergleich zu ADT allein bei Patienten mit neu diagnostiziertem mHSPC umfassend bewertet. Die

Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit umfasste zusätzlich eine Bewertung der Strahlentherapie in Kombination mit ADT im Vergleich zur ADT allein.

Bei der Bewertung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit stellten wir fest, dass Docetaxel, Abirateron, Enzalutamid und Apalutamid in Kombination mit ADT alle einen relevanten Überlebensvorteil bei neu diagnostizierten mHSPC-Patienten im Vergleich zur ADT allein bieten. Unterdessen hatte keine der systemischen Kombinationsbehandlungen einen signifikant stärkeren Effekt in der Verlängerung des Überlebens als die anderen. Darüber hinaus fanden wir, dass die Strahlentherapie bei Low-Volume *de novo* mHSPC-Patienten wirksam ist. Die Evidenz in Bezug auf die HRQoL zeigte einen Nutzen primär für ADT + Abirateron und eine kurzfristige Verschlechterung der HRQoL mit verbessertem längerfristigem Erhalt der HRQoL für ADT + Docetaxel. Wir beobachteten keinen Unterschied in der HRQoL für ADT + Enzalutamid oder ADT + Apalutamid. Sowohl ADT + Docetaxel als auch ADT + Abirateron waren mit einer höheren Inzidenz von Grad 3-5 AEs im Vergleich zur alleinigen ADT assoziiert, während für ADT + Enzalutamid und ADT + Apalutamid im Vergleich zur alleinigen ADT keine statistisch signifikanten Unterschiede für Grad 3-5 AE beobachtet wurden.

In der Nutzen-Schaden Analyse bewerteten wir die Nutzen-Schaden-Balance der systemischen mHSPC-Behandlungen aus der Perspektive der klinischen Entscheidungsfindung mit einem Zeithorizont von 2 Jahren. Wir fanden eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nettonutzen für ADT + Abirateron, ADT + Enzalutamid und ADT + Apalutamid im Vergleich zu ADT allein. Dagegen war die Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nettonutzen für ADT + Docetaxel im Vergleich zu ADT allein gering. Eine detailliertere Publikation von Studiendaten zu HRQoL-bezogenen Endpunkten und AEs für die RCTs könnte eine genauere Bewertung in diesen Dimensionen sowie die Durchführung einer umfassenderen Nutzen-Schaden-Bewertung unterstützen. Diese Analyse konzentrierte sich hauptsächlich auf die Bewertung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses aus der Perspektive der klinischen Entscheidungsfindung und berücksichtigte nicht die Kosten der Behandlung. Da die BHA ein anderes Ziel verfolgt, sollten ihre Ergebnisse daher nicht als Ersatz, sondern vielmehr als Ergänzung zur Kosten-Effektivitäts-Analyse interpretiert werden.

In der Kosten-Effektivitäts-Analyse setzten wir aus Sicht der Schweizer Kostenträger den klinischen Nutzen der systemischen mHSPC-Behandlungen über 15 Jahre in Bezug zu ihren Kosten. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ADT + Docetaxel in der Schweiz eine kosteneffektive Behandlungsoption ist (ICER von CHF 18.124 pro gewonnenem QALY im Vergleich zu ADT Monotherapie). Wir fanden heraus, dass ADT + Apalutamid eine dominierte Strategie ist und sowohl ADT + Abirateron als auch ADT + Enzalutamid zu ICERs über CHF 100.000 pro gewonnenem QALY führen (CHF 294.163/QALY für ADT + Abirateron verglichen mit ADT + Docetaxel, CHF 1.066.633/QALY für ADT + Enzalutamid verglichen mit ADT + Abirateron). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Kosten für die neuen Hormonbehandlungen im Vergleich zu den Kosten der Chemotherapie relativ hoch sind. Dies spiegelt sich auch in der Budget-Impact-Analyse wider, welche zeigt, dass Behandlungsstrategien, die hauptsächlich auf ADT allein oder ADT + Docetaxel basieren, zu den niedrigsten Gesamtkosten führen (reichend von 35,7 Mio. CHF für ADT allein bis 46,3

Mio. CHF für ADT + Docetaxel im Jahr 2020). Alternative Annahmen, die den Einsatz neuartiger hormoneller Behandlungen berücksichtigen, führten zu deutlich höheren Gesamtkosten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keine der Kombinationstherapien in allen bewerteten Dimensionen eindeutig besser abschnitt als die anderen. Wir stellten fest, dass alle bewerteten Kombinationstherapien wirksame Optionen zur Verlängerung des Überlebens bei Männern mit neu diagnostiziertem mHSPC sind, mit längerfristigen Vorteilen bei der Lebensqualität für ADT + Abirateron und ADT + Docetaxel. Die neuen Hormonbehandlungen bieten möglicherweise einen grösseren klinischen Nettonutzen für die Patienten, da ADT + Docetaxel eine höhere Rate an schweren unerwünschten Ereignissen aufweist. Setzt man dagegen die Kosten in Relation zum klinischen Nutzen, zeigt die Kosten-Effektivitäts-Analyse mit einem Zeithorizont von 15 Jahren, dass ADT + Docetaxel die einzige kosteneffektive Behandlungsoption aus Sicht der Schweizer Kostenträger ist, basierend auf den aktuellen Medikamentenpreisen. Die neuen Hormonbehandlungen sind mit relativ hohen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Alle diese Faktoren müssen berücksichtigt werden, wenn Empfehlungen für die Behandlung von neu diagnostiziertem mHSPC in der Schweiz ausgesprochen werden.