

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrations- resistentes Prostatakarzinom)**

Vom 15. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 16. Juli 2020 (BAnz AT 05.10.2020 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Darolutamid wie folgt ergänzt:**

## **Darolutamid**

Beschluss vom: 15. Oktober 2020  
In Kraft getreten am: 15. Oktober 2020  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2020):**

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT).

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Darolutamid gegenüber dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT):**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Studie ARAMIS: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT<sup>2</sup>

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarstig, Phase III

Datenschnitte: 1. Datenschnitt vom 03.09.2018, 2. Datenschnitt vom 15.11.2019

### Mortalität

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
1. Datenschnitt	955	n. e. [44,4; n. b.] 78 (8,2)	554	n. e. 58 (10,5)	0,71 [0,50; 0,99] 0,045 AD: n. b.
2. Datenschnitt	955	n. e. [56,1; n. b.] 148 (15,5)	554	n. e. [46,9; n. b.] 106 (19,1)	0,69 [0,53; 0,88] 0,003 AD: n. b.

### Morbidität<sup>b</sup>

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Metastasenfreies Überleben (MFS)<sup>c</sup></b>					
	955	40,4 [34,3; n. b.] 221 (23,1)	554	18,4 [15,5; 22,3] 216 (39,0)	0,41 [0,34; 0,50] < 0,001 AD: 22,0 Monate

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-43) und dem Addendum (A20-84) sofern nicht anders indiziert.

<sup>2</sup> Hinreichende Näherung an die zweckmäßige Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation (ADT)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Symptomatische skelettale Ereignisse</b>					
	955	n. e. 16 (1,7)	554	n. e. 18 (3,2)	0,43 [0,22; 0,84] 0,011 AD: n. b.
Endpunktkomponente: externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome	955	n. e. 12 (1,3)	554	n. e. 11 (2,0)	– <sup>d</sup>
Endpunktkomponente: neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	955	n. e. 2 (0,2)	554	n. e. 2 (0,4)	– <sup>d</sup>
Endpunktkomponente: Auftreten einer Rückenmarks-kompression	955	n. e. 0 (0)	554	n. e. 3 (0,5)	– <sup>d</sup>
Endpunktkomponente: tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff	955	n. e. 2 (0,2)	554	n. e. 2 (0,4)	– <sup>d</sup>
<b>Prostatakarzinom-spezifische invasive Verfahren</b>					
	955	n. e. 34 (3,6)	554	n. e. 44 (7,9)	0,39 [0,25; 0,61] < 0,001 AD: n. b.
<b>Schmerzprogression</b>					
BPI-SF Item 3 <sup>e</sup> oder Beginn einer Opioidtherapie	955	40,3 [33,2; 41,2] 251 (26,3)	554	25,4 [19,1; 29,6] 178 (32,1)	0,65 [0,53; 0,79] < 0,001 AD: 14,9 Monate
Ergänzend dargestellt: BPI-SF Item 3 <sup>e</sup>	955	n. e. [40,3; n. b.] 238 (24,9)	554	26,9 [22,1; 31,4] 168 (30,3)	0,66 [0,54; 0,81] < 0,001 AD: n. b.

Endpunkt	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT <sup>2</sup>			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum 1. Datenschnitt MW [95 %-KI]	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zum 1. Datenschnitt MW [95 %-KI]	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
<b>Beeinträchtigung durch Schmerz</b>							
BPI-SF Items 9a–g <sup>g</sup>	k. A.	k. A.	1,1 [1,0; 1,3]	k. A.	k. A.	1,3 [1,2; 1,4]	-0,2 [-0,3; -0,1] k. A. Hedges' g: -0,12 [k. A.]
<b>Schmerzintensität (ergänzend dargestellt)</b>							
BPI-SF Items 3–6 <sup>g</sup>	k. A.	k. A.	1,3 [1,1; 1,4]	k. A.	k. A.	1,4 [1,3; 1,6]	-0,2 [-0,3; -0,1] k. A. Hedges' g: - <sup>h</sup>

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) - Zeit bis zur Verschlechterung</b>					
keine verwertbaren Daten					

Endpunkt	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT <sup>2</sup>			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte zu Woche 16 MW (SD)	N <sup>f</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte zu Woche 16 MW (SD)	Mittelwertdifferenz (MD) [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)<sup>i</sup></b>							
	868	70,3 (21,4)	74,9 (17,3)	489	71,5 (17,0)	72,7 (18,3)	2,2 [0,2; 4,2] 0,028 Hedges' g: 0,12 [0,01; 0,24]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>j</sup>	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)	N <sup>j</sup>	Patienten mit Ereignis zu Woche 16 n (%)	Relatives Risiko (RR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung<sup>k</sup> um ≥ 10 Punkte</b>					
	848	167 (19,7)	478	117 (24,5)	0,80 [0,65; 0,99] 0,041 AD: 4,8 %
<b>FACT-P Subskalen – Verschlechterung<sup>k</sup> um ≥ 3 Punkte (ergänzend dargestellt)</b>					
körperliches Wohlbefinden	863	138 (16,0)	483	101 (20,9)	0,76 [0,61; 0,96]
soziales / familiäres Wohlbefinden	862	193 (22,4)	484	133 (27,5)	0,81 [0,67; 0,99]
emotionales Wohlbefinden	857	142 (16,6)	484	108 (22,3)	0,74 [0,59; 0,93]
funktionales Wohlbefinden	857	183 (21,4)	483	126 (26,1)	0,82 [0,67; 1,00]
prostatakarzinom-spezifische Subskala	882	219 (24,8)	501	154 (30,7)	0,81 [0,68; 0,96]

**Nebenwirkungen<sup>b</sup>**

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT <sup>2</sup>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	954	3,9 [3,2; 4,2] 794 (83,2)	554	4,3 [3,8; 4,6] 426 (76,9)	–
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	954	44,4 [44,4; n. b.] 237 (24,8)	554	n. e. 111 (20,0)	1,14 [0,91; 1,43] 0,263
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>i</sup></b>					
	954	38,5 [34,1; n. b.] 280 (29,4)	554	n. e. 137 (24,7)	1,11 [0,91; 1,36] 0,311
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	954	n. e. 86 (9,0)	554	n. e. 48 (8,7)	0,95 [0,67; 1,36] 0,791
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC, SUE)	954	n. e. 45 (4,7)	554	n. e. 40 (7,2)	0,58 [0,38; 0,89] 0,012 AD: n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, SUE)	954	n. e. 17 (1,8)	554	n. e. 1 (0,2)	9,12 [1,21; 68,56] 0,032 AD: n. b.
<p><sup>a</sup> Angabe zur AD nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p><sup>b</sup> 1. Datenschnitt vom 3. September 2018 (sofern nicht anders angegeben)</p> <p><sup>c</sup> Daten aus dem Dossier Darolutamid Modul 4A vom 1. Mai 2020</p> <p><sup>d</sup> Da nur das erste Ergebnis innerhalb des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse erfasst wurde, ist eine Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p><sup>e</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte gegenüber Studienbeginn</p> <p><sup>f</sup> Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p><sup>g</sup> Eine positive Änderung bedeutet eine Verschlechterung, eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.</p> <p><sup>h</sup> Berechnung des IQWiG aufgrund fehlender Angaben nicht möglich; aufgrund der eher geringen Unterschiede der Mittelwerte ist nicht von einem relevanten Effekt auszugehen</p>					

- <sup>i</sup> Höhere Werte im Vergleich zu Studienbeginn bedeuten eine Verbesserung, eine positive Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Intervention.
- <sup>j</sup> Patienten, die einen Fragebogen erhalten haben
- <sup>k</sup> Verschlechterung bedeutet eine Abnahme des Scores
- <sup>l</sup> Neben unter der Behandlung aufgetretener UE sind auch UE enthalten, die ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Randomisierung aufgetreten sind.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; ADT = Androgendeprivationstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MID = Minimal important Difference; MFS = metastasenfreies Überleben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala; vs. = versus

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse, prostatakarzinom-spezifische invasive Verfahren und Schmerzprogression
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil in der krankheitsspezifischen Lebensqualität
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; ein Vor- und Nachteil in einzelnen spezifischen UE

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 1.090 – 3.800 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Nubeqa® (Wirkstoff: Darolutamid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. August 2020):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nubeqa-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Darolutamid soll durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Analogon soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Darolutamid	57.743,52 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.246,78 € - 2.096,72 €
Gesamt:	58.990,30 € - 59.840,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist	1.246,78 € - 2.096,72 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Oktober 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken