

# Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung  
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)

Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom,  
metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel  
und Androgendeprivationstherapie)

Vom 21. September 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 17. August 2023 (BAnz AT27.09.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Darolutamid gemäß dem Beschluss vom 15. Oktober 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Darolutamid**

Beschluss vom: 21. September 2023  
In Kraft getreten am: 21. September 2023  
BAnz AT TT. MM JJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Februar 2023):**

Nubeqa wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. September 2023):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

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

### Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid  
oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid  
oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)  
oder
- die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie gegenüber der konventionellen Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

### Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑↑	Vorteile in den Endpunkten symptomatische skelettale Ereignisse und stärkster Schmerz.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vor- und Nachteile 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 Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

#### Studie ARASENS:

- Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie
- Darolutamid + Docetaxel + Androgendeprivationstherapie (ADT) vs. Placebo + Docetaxel + ADT

#### Mortalität

Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
<b>Gesamtüberleben</b>					
	651	n. e.  229 (35,2)	654	48,9 [44,4; n. b.] 304 (46,5)	0,68 [0,57; 0,80] < 0,001

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-21) und dem Addendum A23-81 sofern nicht anders indiziert.

**Morbidität**

Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		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>symptomatische skelettale Ereignisse</b>					
	651	n. e. 95 (14,6)	654	n. e. 108 (16,5)	0,71 [0,54; 0,94] 0,016
Endpunktkomponente: externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome	651	n. e. 60 (9,2)	654	n. e. 89 (13,6)	_ <sup>b</sup>
Endpunktkomponente: neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	651	n. e. 17 (2,6)	654	n. e. 8 (1,2)	_ <sup>b</sup>
Endpunktkomponente: Auftreten einer Rückenmarkskompression	651	n. e. 14 (2,2)	654	n. e. 9 (1,4)	_ <sup>b</sup>
Endpunktkomponente: tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff	651	n. e. 4 (0,6)	654	n. e. 2 (0,3)	_ <sup>b</sup>
<b>stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)<sup>c</sup></b>					
	651	16,6 [13,8; 22,1] 377 (57,9)	654	13,6 [11,0; 16,6] 379 (58,0)	0,85 [0,73; 0,98] 0,022 AD = 3,0 Monate
<b>Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)<sup>d</sup></b>					
	651	13,9 [13,1; 19,3] 386 (59,3)	654	13,8 [11,0; 16,4] 370 (56,6)	0,902 [0,78; 1,04] 0,156

Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT			Placebo + Docetaxel + ADT			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>e</sup>	Wert Studienbeginn MW (SD)	Wert über den Studienverlauf LS MW [95 %-KI]	N <sup>e</sup>	Wert Studienbeginn MW (SD)	Wert über den Studienverlauf LS MW [95 %-KI]	MD [95 %-KI] p-Wert  SMD [95 %-KI]
<b>Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI SF Item 9a-g)<sup>e</sup></b>							
	618	1,5 (2,0)	1,6 [1,4; 1,8]	617	1,4 (1,9)	1,8 [1,6; 1,9]	-0,15 [-0,30; 0,00] 0,044  -0,11 [-0,22; 0,00]
<b>Schmerzintensität (BPI SF Items 3-6 (ergänzend dargestellt))<sup>f</sup></b>							
	618	1,5 (1,9)	1,6 [1,4; 1,7]	617	1,4 (1,8)	1,7 [1,5; 1,8]	-0,08 [-0,22; 0,05] 0,231  -0,07 [-0,18; 0,05]
Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT			Placebo + Docetaxel + ADT			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>e</sup>	Wert Studienbeginn MW (SD)	Änderung über den Studienverlauf MW (SD)	N <sup>e</sup>	Wert Studienbeginn MW (SD)	Änderung über den Studienverlauf MW (SD)	MD [95 %-KI] p-Wert  SMD [95 %-KI]
<b>Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17)<sup>g</sup></b>							
	621	11,6 (2,0)	-0,6 (0,1)	616	11,7 (2,1)	-0,8 (0,1)	0,18 [0,00; 0,36] 0,044  0,11 [0,00; 0,23]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ARASENS wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

### Nebenwirkungen<sup>h</sup>

Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		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>	
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	652	0,5 [0,5; 0,6] 649 (99,5)	650	0,5 [0,4; 0,6] 643 (98,9)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	652	45,6 [34,9; n. b.] 293 (44,9)	650	40,0 [28,8; n. b.] 275 (42,3)	0,94 [0,80; 1,11] 0,464
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	652	4,0 [3,1; 6,3] 460 (70,6)	650	3,9 [2,9; 5,7] 439 (67,5)	0,98 [0,86; 1,11] 0,699
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>i</sup></b>					
	652	n. e. 124 (19,0)	650	n. e. 114 (17,5)	0,96 [0,74; 1,24] 0,759
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse<sup>j</sup></b>					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UE <sup>k</sup> )	652	n. e. 20 (3,1)	650	n. e. 4 (0,6)	4,64 [1,58; 13,62] 0,002
Knochenschmerzen (PT, schwere UE <sup>k</sup> )	652	n. e. 8 (1,2)	650	n. e. 19 (2,9)	0,35 [0,15; 0,80] 0,009
Hypertonie (PT, schwere UE <sup>k</sup> )	652	n. e. 43 (6,6)	650	n. e. 20 (3,1)	1,81 [1,06; 3,09] 0,027
<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung <sup>b</sup> Da nur das 1. Ereignis innerhalb des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse erfasst wurde, ist eine Effektschätzung für die Einzelkomponenten des Endpunkts nicht sinnvoll interpretierbar. <sup>c</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10). <sup>d</sup> Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme des Scores um ≥ 6 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 40).					

Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		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>	
<p><sup>e</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>f</sup> Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite für BPI-SF Item 9a-g: 0 bis 70, für BPI-SF Item 3-6: 0-40).</p> <p><sup>g</sup> Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0-16).</p> <p><sup>h</sup> Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen basieren auf dem Safety-Update und beinhalten auch Ereignisse, die der pharmazeutische Unternehmer als erkrankungsbezogen definiert hat.</p> <p><sup>i</sup> UEs, die zum Abbruch von Darolutamid bzw. Placebo oder Docetaxel führten.</p> <p><sup>j</sup> Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.</p> <p><sup>k</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>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); DRS-P = Disease related Symptoms-Physical; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LS = Least Squares; MD = Mittelwertdifferenz; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; NFPSI 17 = National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version; SD = Standardabweichung; SMD = Standardisierte Mittelwertdifferenz; TSE = Treatment Side Effects; vs. = versus</p>					

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

### Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

ca. 2590 - 3640 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: 9. August 2023):

[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 nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für

Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie für Urologie und weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Eine medikamentöse Kastration mit einem GnRH-Agonisten oder Antagonisten soll während der Behandlung von Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

##### Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie	
Darolutamid	45 213,72 €
Docetaxel	2 939,04 €
ggf. Prednison oder Prednisolon	39,30 € - 42,93 €
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €
<b>Gesamt:</b>	<b>49 436,46 € - 52 386,61 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €
Apalutamid	35 408,65 €
<b>Gesamt:</b>	<b>36 692,35 € - 39 599,57 €</b>
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €
Enzalutamid	39 933,87 €
<b>Gesamt</b>	<b>41 217,57 € - 44 124,79 €</b>
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €
Abirateronacetat	1 456,96 €
Prednison oder Prednisolon	47,82 € - 52,23 €
<b>Gesamt:</b>	<b>2 788,47 € - 5 700,11 €</b>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon	
GnRH-Agonist/GnRH-Antagonist Orchiektomie	1 283,70 € - 2 459,86 € 4 190,92 €
Docetaxel	2 939,04 €
ggf. Prednison oder Prednisolon	39,30 € - 42,93 €
Gesamt:	4 222,74 € - 7 172,89 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient / Jahr	Kosten/ Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	100 €	1	6	600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon					
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Lösung	100 €	1	6	600 €

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)

Folgende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im Anwendungsgebiet des vorliegenden Beschlusses eingesetzt werden können, werden von der Benennung ausgenommen, da im vorliegenden Beschluss ein mindestens beträchtlicher

Zusatznutzen für die Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel vom G-BA festgestellt wird:

Relugolix (Orgovyx).

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2023 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 21. September 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken