

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darolutamid (NUBEQA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.05.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Darolutamid auf Endpunktebene der Studie ARAMIS	17
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form (Fragebogen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP	Cytochrom P450
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EORTC QIQ-PR25	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Specific 25 Items
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (funktionelle Bewertung der Tumorthherapie – Prostata)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
KI	Konfidenzintervall
KI _o	Oberes Konfidenzintervall
LHRH	Luteinisierenden-Hormon-Releasing-Hormon
MFS	Metastasis Free Survival (metastasenfreies Überleben)
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
min	Minute
ml	Milliliter

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
nmCRPC	Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
OATP	Organisches Anion-Transporterpolypeptid
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCS	Prostate Cancer Scale (Prostatakrebs-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glycoprotein
PSADT	Prostate-Specific Antigen Doubling Time (prostataspezifische Antigen-Verdopplungszeit)
PT	Preferred Term
QT-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle im elektrischen Zyklus der Herzzellen
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SSE	Symptomatic Skeletal Event (symptomatisches skelettales Ereignis)
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 1-2) 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:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Gebäude K56 D - 51366 Leverkusen
Zuständige Kontaktperson:	Hr. Michael Meinhardt Market Access Manager Gebäude K56 D - 53166 Leverkusen Tel.: +49 214 30 63338 Fax: +49 214 30 68406 E-Mail: michael.meinhardt@bayer.com

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer AG
Anschrift:	D - 51368 Leverkusen

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Darolutamid
Handelsname:	NUBEQA®
ATC-Code:	L02BB06

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)

Darolutamid (NUBEQA®) ist ein selektiver, nicht-steroidaler Androgenrezeptor (AR)-Inhibitor, der aufgrund seiner hohen Bindungsaffinität selektiert und für die Behandlung androgensensitiver Tumore wie das Prostatakarzinom entwickelt wurde. Darolutamid wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, nmCRPC) und Vorliegen eines hohen Risikos zur Bildung von Metastasen eingesetzt.

Androgene binden an den Androgenrezeptor und lösen eine Signalkaskade aus, die zur Zellteilung führt und bei unkontrolliertem Wachstum zur Krebsentstehung beiträgt. Der Wirkmechanismus von Darolutamid beruht auf der Unterbrechung der Androgensignalkaskade an drei Stellen:

1. Antagonistische Wirkung am AR,
2. Hemmung der Translokation des AR in den Zellkern und
3. Hemmung der Wirkung des AR als Transkriptionsfaktor.

Weiterhin ist Darolutamid ein starker Antagonist für durch Mutationen veränderte Androgenrezeptoren, die zu Resistenzbildungen gegenüber Androgentherapien führen können. Dies ermöglicht Darolutamid eine Aufrechterhaltung der Aktivität gegenüber bisher resistenten AR-Mutationen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darolutamid verzögert die Krankheitsprogression sowie die Bildung von Metastasen und verlängert signifikant das Gesamtüberleben von Männern mit nmCRPC gegenüber der konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT). Aufgrund seiner einzigartigen chemischen Struktur ist Darolutamid gut verträglich, Darolutamid überwindet die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße. Unerwünschte Ereignisse, auch im Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem, wie Benommenheit und kognitive Veränderungen (Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Amnesie) treten daher nur selten auf und haben somit keine negativen Auswirkungen auf die HRQoL der Patienten.

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	27. März 2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Entfällt

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	nmCRPC mit hohem Metastasierungsrisiko	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

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

Zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hat am 31.10.2013 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zwischen der Firma Orion Pharma GmbH und dem G-BA stattgefunden (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2013-B-086). In diesem Gespräch wurde seitens des G-BA zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko „[...] das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation [...]“ als ZVT benannt. Als ZVT im gleichen Anwendungsgebiet wurde in den jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren im Jahr 2019 zu Enzalutamid und Apalutamid gemäß Beschlüssen des G-BA ebenso das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT festgelegt.

Die Bayer Vital GmbH folgt damit der vom G-BA festgelegten ZVT und stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Darolutamid gegenüber der ZVT „abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation“ dar.

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)

Für erwachsene Patienten mit nmCRPC, die ein hohes Risiko zur Bildung von Metastasen aufweisen, ergibt sich mit hoher Ergebnissicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Darolutamid unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der konventionellen ADT.

Evidenzgrundlage ist die Studie ARAMIS, eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit 1.509 zulassungsrelevant therapierten Patienten. In dieser wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von 600 mg Darolutamid 2x täglich oral im Vergleich zu Placebo jeweils zusätzlich zur konventionellen ADT untersucht.

Zu Studienbeginn wurden die Patienten zunächst auf Darolutamid (n=955) oder Placebo (n=554) randomisiert. Als Studienziel für die Auswertung des primären Endpunkts metastasenfreies Überleben (MFS) wurde das Erreichen von annähernd 385 MFS-Ereignissen festgelegt. Die primäre Analyse der ARAMIS-Studie erfolgte nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase auf Basis des 1. Datenschnitts am 03.09.2018.

Danach wurde die Studie unverblindet (*open label*) weitergeführt. Patienten des Darolutamid-Arms konnten die Behandlung fortsetzen. Patienten des Kontrollarms mit Placebo und ADT wurde der Wechsel zu Darolutamid ermöglicht (*Cross over*: n=170 Patienten). Nach Eintritt von 240 Todesfällen erfolgte am 15.11.2019 gemäß Protokoll der 2. Datenschnitt, bei dessen Auswertung es sich gleichzeitig um die finale Analyse der Studie handelt.

Aufgrund der Randomisierung und der Verblindung können die Daten und die daraus resultierenden Analysen des 1. Datenschnitts als sehr robust betrachtet werden. Durch das mögliche *Cross over* haben die Ergebnisse des 2. Datenschnitts ein höheres Verzerrungspotenzial und werden daher supportiv betrachtet.

Für die Nutzenbewertung relevante Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt. Mit Ausnahme des Gesamtüberlebens wird stets der 1. Datenschnitt dargestellt. Zähler und Nenner wurden immer so gewählt, dass ein Hazard- bzw. Risk-Ratio <1 einen Vorteil zugunsten von Darolutamid indiziert. Analog indiziert ein Hazard- bzw. Risk-Ratio >1 einen Nachteil von Darolutamid.

Mortalität

- Gesamtüberleben 1. Datenschnitt (*Overall Survival, OS*): HR 0,71; 95%-KI [0,50; 0,99]; p=0,046
- Gesamtüberleben 2. Datenschnitt (*Overall Survival, OS*): HR 0,69 95%-KI [0,53; 0,88]; p=0,003

Morbidität

- Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE): HR 0,43; 95%-KI [0,22; 0,84]; p=0,014
- Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren: HR 0,39; 95%-KI [0,25; 0,61]; p<0,001
- Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie): HR 0,65; 95%-KI [0,53; 0,79]; p<0,001
- Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) – Verschlechterung (MID 2): HR 0,66; 95%-KI [0,54; 0,81]; p≤0,001
- Metastasenfreies Überleben (MFS) – unzensiert¹: HR 0,41; 95%-KI [0,34; 0,50]; p≤0,001
- Progressionsfreies Überleben (PFS) – unzensiert¹: HR 0,38; 95%-KI [0,32; 0,45]; p≤0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

- FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10; Visite 4): HR 0,80; 95%-KI [0,65; 0,99]; p=0,041
- FACT-P Prostatakrebspezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung (MID 3): HR 0,80; 95%-KI [0,70; 0,91]; p≤0,001
- EORTC QLQ-PR25 Miktionsbeschwerden – Verbesserung (MID 8): HR 0,83; 95%-KI [0,70; 0,99]; p=0,035
- EORTC QLQ-PR25 Miktionsbeschwerden – Verschlechterung (MID 8): HR 0,62; 95%-KI [0,53; 0,72]; p≤0,001
- EORTC QLQ-PR25 Darmfunktion – Verschlechterung (MID 8): HR 0,78; 95%-KI [0,66; 0,92]; p=0,003

Sicherheit und Verträglichkeit

- Jegliche UE – Dysurie (PT): HR 0,44; 95%-KI [0,25; 0,77]; p=0,004
- Jegliche UE – Harnretention (PT): HR 0,49; 95%-KI [0,31; 0,78]; p=0,003
- Jegliche SUE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC): HR 0,57; 95%-KI [0,37; 0,87]; p=0,009
- UE von besonderem Interesse (AESI) – Ausschlag: HR 3,27; 95%-KI [1,26; 8,46]; p=0,015

¹ Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) unzensiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sämtliche der nachfolgend aufgeführten UE wiesen keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Interventionsarm Darolutamid und ADT und dem Kontrollarm Placebo und ADT auf:

- Jegliche UE: HR 1,10; 95%-KI [0,98; 1,24]; p=0,105
- Jegliche UE nach CTCAE Grad <3: HR 1,10; 95%-KI [0,97; 1,23]; p=0,128
- Jegliche UE nach CTCAE Grad \geq 3: HR 1,11; 95%-KI [0,91; 1,36]; p=0,311
- Jegliche SUE: HR 1,10; 95%-KI [0,88; 1,37]; p=0,419
- Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE: HR 0,95; 95%-KI [0,67; 1,36]; p=0,791
- Jegliche zum Tode führenden UE: HR 0,98; 95%-KI [0,57; 1,67]; p=0,932

Alle weiteren durchgeführten statistischen Analysen in den Nutzenkategorien Morbidität, HRQoL sowie Sicherheit und Verträglichkeit unterstreichen diese Ergebnisse, weisen jedoch ebenfalls keine Signifikanz auf.

Alle berichteten patientenrelevanten Endpunkte wurden anhand *a priori* sowie *a posteriori* definierter Subgruppenanalysen näher untersucht. Es ergaben sich dabei keine relevanten Veränderungen im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Geben Sie in Tabelle 1-7 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 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	nmCRPC mit hohem Metastasierungsrisiko	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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darolutamid zeigte in der Zulassungsstudie ARAMIS, in der die Krankheitsverläufe von 1.509 erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren dokumentiert und analysiert wurden, einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT. Alle Patienten behielten während der Studie die bestehende ADT bei, sofern keine operative Kastration vorlag. Damit wurde die vom G-BA festgelegte ZVT im vollen Umfang umgesetzt.

Die randomisierte, doppelblinde Phase-III- Studie ARAMIS weist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. In den Analysen werden alle vom G-BA im Beratungsgespräch genannten patientenrelevanten Endpunkte adressiert. Auch zu späten Erhebungszeitpunkten waren noch umfassende Daten zu Morbiditätseindpunkten verfügbar. Die qualitative Ergebnissicherheit und somit die Aussagekraft der Nachweise werden entsprechend als hoch eingeschätzt, sodass aus den Daten ein Hinweis abgeleitet werden kann.

Insgesamt stammen fast zwei Drittel der Studienpatienten aus Europa. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten sind Kaukasier. Das mediane Alter der Patienten mit 74,0 Jahren ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter von Prostatakarzinompatienten in Deutschland. Somit ist von einer Übertragbarkeit der vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die therapeutische Herausforderung in der vorliegenden Indikation besteht darin, ein stabiles Erkrankungsstadium zu erhalten, damit einhergehend die Krankheitsprogression ins metastasierte Stadium zu verzögern und das Überleben der Patienten zu verlängern, Nebenwirkungen und Schmerzen zu vermeiden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Ohne geeignete Therapie besteht bei Hochrisikopatienten mit einer prostataspezifischen Antigen-Verdopplungszeit (PSADT ≤ 10 Monate) das Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium.

Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich keine relevanten, systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Gesamtpopulation.

Aus der Evidenzlage ergeben sich:

- **Hinweise** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid und Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivations-therapie für die Endpunkte
 - Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren
 - Metastasenfreies Überleben (MFS)
 - Progressionsfreies Überleben (PFS)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- EORTC QLQ-PR25: Verschlechterung Miktionsbeschwerden
- **Hinweise** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der ZVT für die Endpunkte
 - Gesamtüberleben (OS)
 - Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)
 - Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)
 - Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)
 - Dysurie (PT)
 - Harnretention (PT)
 - Jegliche SUE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)
- **Hinweise** auf einen **geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der ZVT für die Endpunkte
 - FACT-P Gesamtscore
 - FACT-P Verschlechterung PCS
 - EORTC QLQ-PR25: Verbesserung Miktionsbeschwerden
 - EORTC QLQ-PR25: Verschlechterung Darmfunktion

Demgegenüber steht lediglich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“. Der Endpunkt Ausschlag wird jedoch durch nicht schwerwiegende Ereignisse CTCAE Grad <3 getrieben (s. a. Modul 4A, Tabelle 4-8), so dass von einer reversiblen Nebenwirkung auszugehen ist, die für den Patienten im Alltag in der Regel keine wesentlichen Beeinträchtigungen außer einem möglichen Juckreiz mit sich bringt.

In der Gesamtbetrachtung der statistisch signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie einer insgesamt vergleichbaren Sicherheit ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid und Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT.

Tabelle 1-8 fasst die Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Darolutamid für die einzelnen Endpunkte zusammen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Darolutamid auf Endpunktebene der Studie ARAMIS

Nutzenkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zielgrößenkategorie [KI ₀] Wahrscheinlichkeit ^a Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben - 1. Datenschnitt (03.09.2018)	HR 0,71 [0,50; 0,99] p=0,046	Zielgrößenkategorie: Gesamtmortalität 0,95≤KI ₀ <1,00 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen , Ausmaß: gering
Gesamtüberleben - 2. Datenschnitt (15.11.2019)	HR 0,69 [0,53; 0,88] p=0,003	Zielgrößenkategorie: Gesamtmortalität 0,85≤KI ₀ <0,95 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen , Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)	HR 0,43 [0,22; 0,84] p=0,014	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75≤KI ₀ <0,90 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen ; Ausmaß: beträchtlich
Prostatakarzinom- spezifische invasive Verfahren	HR 0,39 [0,25; 0,61] p<0,001	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ <0,75 und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen , Ausmaß: erheblich
Schmerzprogression (BPI-SF oder Beginn einer Opioidtherapie)	HR 0,65 [0,53; 0,79] p<0,001	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75≤KI ₀ <0,90 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen ; Ausmaß: beträchtlich
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) – Verschlechterung MID 2	HR 0,66 [0,54; 0,81] p≤0,001	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75≤KI ₀ <0,90

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zielgrößenkategorie [KI ₀] Wahrscheinlichkeit ^a Ausmaß des Zusatznutzens ^b
		Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen ; Ausmaß: beträchtlich
Metastatenfreies Überleben (MFS)	HR 0,41 [0,34; 0,50] p≤0,001	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ <0,75 und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen , Ausmaß: erheblich
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR 0,38 [0,32; 0,45] p≤0,001	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ <0,75 und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen , Ausmaß: erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10, Visite 4)	RR 0,80 [0,65; 0,99] p=0,041	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90≤KI ₀ <1,00 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen , Ausmaß: gering
FACT-P: Prostatakarzinom- spezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung MID 3	HR 0,80 [0,70; 0,91] p≤0,001	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90≤KI ₀ <1,00 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen , Ausmaß: gering
EORTC QLQ-PR25: Miktionsbeschwerden – Verbesserung MID 8	HR 0,83 [0,70; 0,99] p=0,035	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90≤KI ₀ <1,00 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen , Ausmaß: gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zielgrößenkategorie [KI ₀] Wahrscheinlichkeit ^a Ausmaß des Zusatznutzens ^b
EORTC QLQ-PR25: Miktionsbeschwerden – Verschlechterung MID 8	HR 0,62 [0,53; 0,72] p≤0,001	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität KI ₀ <0,75 und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen , Ausmaß: erheblich
EORTC QLQ-PR25: Darmfunktion – Verschlechterung MID 8	HR 0,78 [0,66; 0,92] p=0,003	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90≤KI ₀ <1,00 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen ; Ausmaß: gering
Sicherheit und Verträglichkeit		
Jegliche UE	HR 1,10 [0,98; 1,24] p=0,105	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3	HR 1,10 [0,97; 1,23] p=0,128	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen Kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3	HR 1,11 [0,91; 1,36] p=0,311	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche SUE	HR 1,10 [0,88; 1,37] p=0,419	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE	HR 0,95 [0,67; 1,36] p=0,791	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder -schaden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nutzenkategorie Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Zielgrößenkategorie [KI _o] Wahrscheinlichkeit ^a Ausmaß des Zusatznutzens ^b
Jegliche zum Tode führenden UE	HR 0,98 [0,57; 1,67] p=0,932	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität Kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche UE – Dysurie (PT)	HR 0,44 [0,25; 0,77] p=0,004	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen KI _o <0,80 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich
Jegliche UE – Harnretention (PT)	HR 0,49 [0,31; 0,78] p=0,003	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen KI _o <0,80 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich
Jegliche SUE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	HR 0,57 [0,37; 0,87] p=0,009	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75≤KI _o <0,90 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Zusatznutzen; Ausmaß: beträchtlich
UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag	HR 3,27 [1,26; 8,46] p=0,015 Kehrwert: 0,31 [0,12; 0,79]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen KI _o <0,80 Wahrscheinlichkeit: Hinweis Beträchtlicher Schaden
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p>		

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)

Darolutamid wird zur Behandlung von Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko (PSADT ≤ 10 Monate) zur Bildung von Metastasen eingesetzt. Die Patientengruppe bzw. Zielpopulation umfasst Patienten, bei denen es nach vorangegangenen Therapien zur raschen Progression der Erkrankung kommt.

Eine Progression in das metastasierte Stadium des Prostatakarzinoms geht generell mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes einher. Die Lebensqualität der Betroffenen wird dabei nicht nur durch die Symptome wie dauerhafte Schmerzen, die in diesem Stadium der Erkrankung oft durch die Metastasierung ausgelöst werden, sondern zusätzlich auch durch die Nebenwirkungen der Behandlungen wie z. B. antihormonelle Therapien, Bestrahlungen und systemische zytostatische Chemotherapien beeinträchtigt. Zudem geht die Entwicklung von Fernmetastasen mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose einher, da insbesondere Knochenmetastasen einer der Hauptgründe für Prostatakrebs-bedingten Tod ist und zudem das Frakturrisiko erhöhen. Ziel der Therapie für Patienten mit nmCRPC und einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen ist daher, das Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium zu verzögern, das Überleben des Patienten ohne zusätzlich einschränkende therapiebedingte Nebenwirkungen zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten.

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)

Ohne geeignete Therapie besteht bei nmCRPC-Hochrisikopatienten mit einer PSADT ≤ 10 Monate das Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium, in dessen Folge sich sowohl die Prognose als auch die HRQoL für die Patienten deutlich verschlechtert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Da bei Patienten in der nicht-metastasierten Phase des Prostatakarzinoms in der Regel noch keine krankheitsbedingten Symptome auftreten, ist es über das zentrale Therapieziel der verzögerten Entwicklung von Metastasen hinaus besonders wichtig, Nebenwirkungen zu vermeiden und die Lebensqualität zu erhalten.

Darolutamid verzögert bei Männern mit nmCRPC die Krankheitsprogression sowie die Bildung von Metastasen und verlängert signifikant das Gesamtüberleben gegenüber ADT. Aufgrund seiner einzigartigen chemischen Struktur ist Darolutamid auch gut verträglich. Es überwindet die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße, wodurch insbesondere unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit dem ZNS selten auftreten und somit keine negativen Auswirkungen auf die HRQoL der Patienten auftreten.

Somit kann mit Darolutamid für Männer mit nmCRPC und einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen eine Therapielücke geschlossen werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	nmCRPC mit hohem Metastasierungsrisiko	810-1.180
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: 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	nmCRPC mit hohem Metastasierungsrisiko	Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen	beträchtlich	810-1.180
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 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	nmCRPC mit hohem Metastasierungsrisiko	59.329,19

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	nmCRPC mit hohem Metastierungsrisiko	Buserelin Profact Depot® 9,45 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., Sanofi-Aventis GmbH	Erwachsene Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.939,60
		Goserelin Zoladex® 10,8 mg, 3-Monatsimplantat, 2 St., AstraZeneca GmbH	Erwachsene Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	1.912,06

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
		Leuprorelin Leuprorelin-ratiopharm® 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat, 4 St., Ratiopharm GmbH	Erwachsene Männer mit HochrisikonnCRPC	1.283,62
		Triptorelin Pamorelin® LA 22,5 mg, Trockensubstanz mit Lösungsmittel, 1 St., Ipsen Pharma GmbH	Erwachsene Männer mit HochrisikonnCRPC	1.781,48
		Degarelix Firmagon® 80 mg, Pulver und Lösungsmittel, 3 St., Ferring Arzneimittel GmbH	Erwachsene Männer mit HochrisikonnCRPC	2.125,12
		Orchiectomie M04B	Erwachsene Männer mit HochrisikonnCRPC	3.293,26

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 empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1200 mg. Die Tabletten müssen als Ganzes zu einer Mahlzeit geschluckt werden.

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

Falls bei einem Patienten eine toxische Wirkung vom Schweregrad ≥ 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung auftritt, sollte die Behandlung unterbrochen oder die Dosierung auf 300 mg zweimal täglich reduziert werden bis sich die Symptome verbessern. Die Behandlung kann danach mit einer Dosis von 600 mg zweimal täglich fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²), die keine Hämodialyse erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C) beträgt die empfohlene Anfangsdosis 300 mg zweimal täglich.

Darolutamid ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Darolutamid darf nicht bei Frauen verabreicht werden, die schwanger sind oder schwanger werden können.

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann die Exposition erhöht sein. Diese Patienten sollten daher engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann die Exposition erhöht sein. Diese Patienten sollten daher engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Patienten mit einer klinisch relevanten kardiovaskulären Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten, einschließlich Schlaganfall, Myokardinfarkt, schwerer/ instabiler Angina pectoris, koronarer oder peripher-arterieller Bypass-Operation und symptomatischer Herzinsuffizienz, waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Daher ist die Sicherheit von Darolutamid bei diesen Patienten nicht erwiesen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Anwendung von starken und moderaten CYP3A4-Induktoren und P-gp-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Phenytoin und Rifampicin) während der Behandlung mit Darolutamid wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist keine alternative Therapieoption verfügbar.

Darolutamid hemmt das *Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP) und die organischen Anion-Transporterpolypeptide (OATP) 1B1 und 1B3.

Die gleichzeitige Verabreichung von Rosuvastatin sollte vermieden werden, es sei denn, es ist keine therapeutische Alternative verfügbar. Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit anderen BCRP-Substraten sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Da eine Androgendeprivationstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern, oder von Arzneimitteln, die Torsade-de-Pointes verursachen können, sorgfältig abgewogen werden.

Die höchste klinisch untersuchte Dosis von Darolutamid betrug 900 mg zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1800 mg. Bei dieser Dosis wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet. Bei Einnahme einer höheren als der empfohlenen Dosis kann die Behandlung mit Darolutamid wie geplant mit der nächsten Dosis fortgesetzt werden. Es gibt kein spezifisches Antidot für Darolutamid und die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.