

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darolutamid (Nubeqa[®])

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.03.2023

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	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24

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	9
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: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	15
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit	16
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FPSI-17	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index 17
FPSI-DRS-P/E	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-krankheitsbezogene körperliche/emotionale Symptome (Disease-related Symptoms-Physical/Emotional)
FPSI-FWB	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-Funktion und Wohlbefinden
FPSI-TSE	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index-Treatment Side Effects
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Deutsche Modifikation (German Modification)
GnRH	Gonadotropin-freisetzendes Hormon (Gonadotropin Releasing Hormon)
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th revision)
KI	Konfidenzintervall
mCRPC	Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
OATP	Organisches Anion-Transporterpolypeptid
P-gp	P-Glykoprotein
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SMWD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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 51368 Leverkusen, Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer AG
Anschrift:	51368 Leverkusen, Deutschland

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, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Darolutamid
Handelsname:	NUBEQA®
ATC-Code:	L02BB06
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	41941
Pharmazentralnummer (PZN)	15586709
ICD-10-GM-Code	C61 (Bösartige Neubildung der Prostata)
Alpha-ID	I21708
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: Deutsche Modifikation; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; PZN: Pharmazentralnummer	

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
NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.	27. Februar. 2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
NUBEQA wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.	27. März. 2020
nmCRPC: Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom	

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	Erwachsene Männer mit mHSPC	<p>Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand [nach der ECOG/WHO 0-1])</p> <p>oder</p> <p>konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)</p> <p>oder</p> <p><u>konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand [nach ECOG/WHO 0-1])</u></p> <p>oder</p> <p>konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid.</p> <p>Unter einer konventionellen ADT wird die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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 Unterstreichen zu markieren.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand am 29. September 2021 statt (Beratungsanforderung 2021-B-223). Im Nutzenbewertungsverfahren zu Relugolix hat der G-BA mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung (16. Januar 2023) eine Aktualisierung der ZVT für die Behandlung von Patienten mit mHSPC vorgenommen und die konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid als gleichwertige Therapiealternative für Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung infrage kommt, zur bestehenden ZVT ergänzt.

Für das diesem Modul zugrundeliegende Indikationsgebiet „Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom“ folgt Bayer Vital GmbH (im Folgenden BAYER genannt) der vom GBA vergebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT):

- Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid (nur für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand [nach der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Weltgesundheitsorganisation (WHO) 0-1])
oder
- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)
oder
- **konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand [nach ECOG/WHO 0-1]) – im Dossier dargestellt**
oder
- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid.

Unter einer konventionellen Androgendeprivationstherapie (ADT) wird die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

BAYER schließt sich den Ausführungen des G-BA an, mit denen die Bestimmung der ZVT begründet wurde und stellt den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Darolutamid + ADT + Docetaxel ± Predniso(lo)n gegenüber der ZVT ADT + Docetaxel ± Predniso(lo)n 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)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid (+ ADT + Docetaxel) gegenüber der ZVT (ADT + Docetaxel) erfolgte auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie ARASENS, in die 1.305 Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) eingeschlossen wurden. Alle Patienten hatten maximal 12 Wochen vor Randomisierung mit der ADT begonnen und erhielten nach Studienbeginn 6 Zyklen Docetaxel.

In Tabelle 1-7 (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) und Tabelle 1-8 (unerwünschte Ereignisse) werden alle patientenrelevanten Endpunkte der ARASENS-Studie, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, sowie deren Wahrscheinlichkeit und Ausmaß dargestellt.

Mortalität

Hinsichtlich des *Gesamtüberlebens* zeigte sich ein klinisch relevanter Vorteil von Darolutamid + ADT + Docetaxel (HR [95%-KI]: 0,675 [0,568; 0,801]; p-Wert: <0,0001). Gegenüber dem bisherigen Behandlungsstandard Docetaxel+ ADT wurde das Mortalitätsrisiko um 32,5% reduziert. Darolutamid (+ ADT + Docetaxel) stellt somit einen neuen Therapiestandard mit einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer der bisherigen Therapieoptionen dar.

Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigte sich ein klinisch relevanter Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel für folgende Endpunkte:

- *Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis* (HR [95%-KI]: 0,712 [0,539; 0,940]; p-Wert: 0,0162).
- *Zeit bis zur Schmerzprogression* (HR [95%-KI]: 0,791 [0,655; 0,954]; p-Wert: 0,0138).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von *krankheitsbezogenen körperlichen Symptomen (FPSI-DRS-P)* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Des Weiteren wurden folgende Endpunkte aufgrund ihrer klinischen Relevanz in Modul 4 ergänzend dargestellt: *symptomatisches skelettales ereignisfreies Überleben, stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Initiierung einer Opioidtherapie, Initiierung einer anschließenden antineoplastischen Behandlung und Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom*. Bei den ergänzend dargestellten Endpunkten ergaben sich ebenfalls statistisch signifikante Vorteile für Darolutamid.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte *FPSI-17 Gesamtscore* (SMWD [95%-KI]: 0,13 [0,02; 0,24]; p-Wert: 0,0240) und *krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)* (SMWD [95%-KI]: 0,12 [0,01; 0,23]; p-Wert: 0,0360) zeigten sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel, die Irrelevanzschwelle von 0,2 ist jedoch nicht überschritten.

Für die Subskala *Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei den unerwünschten Ereignissen (UE) zeigte sich, dass Darolutamid + ADT + Docetaxel gut verträglich ist und sich in den Gesamtraten nicht statistisch signifikant von der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet. Dies gilt für die Gesamtraten jeglicher UE, SUE, schwerer UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.

Für den Endpunkt *Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)* zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT + Docetaxel, die Irrelevanzschwelle von 0,2 wurde jedoch nicht überschritten (SMWD [95%-KI]: 0,11 [0,00; 0,23]; p-Wert: 0,0445).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	HR: 0,675 [0,568; 0,801] p <0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Morbidität/Symptomatik		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis ^a	HR:0,712 [0,539; 0,940] p = 0,0162	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur Schmerzprogression ^a	HR: 0,791 [0,655; 0,954] p = 0,0138	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbezogenen körperlichen Symptome (FPSI-DRS-P)	HR: 1,043 [0,894; 1,217] p = 0,5854	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FPSI-17 Gesamtscore	SMWD ^b : 0,13 [0,02; 0,24], p = 0,0240	Zusatznutzen nicht belegt ^c
Funktion und Wohlbefinden (FPSI-FWB)	SMWD ^b : 0,04 [-0,07; 0,16]; p = 0,4377	Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsbezogene emotionale Symptome (FPSI-DRS-E)	SMWD ^b : 0,12 [0,01; 0,23] p = 0,0360	Zusatznutzen nicht belegt ^c
<p>a: Schwerwiegendes bzw. schweres Symptom</p> <p>b: Hinsichtlich des FPSI-17 bedeutet eine SMWD >0 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.</p> <p>c: Trotz statistisch signifikantem Unterschied wurde die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht überschritten. Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit

Endpunkt	HR [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Nebenwirkungen der Behandlung		
Nebenwirkungen der Behandlung (FPSI-TSE)	SMWD ^a : 0,11 [0,00; 0,23] p = 0,0445	Zusatznutzen nicht belegt ^b
Gesamtraten UE		
Gesamtrate UE	0,967 [0,867; 1,078] 0,5312	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
SUE	0,938 [0,795; 1,107] 0,4471	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,970 [0,851; 1,106] 0,6459	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
UE, die zum Abbruch von Darolutamid/ Placebo oder Docetaxel führten	0,954 [0,738; 1,233] 0,7189	Kein Zusatznutzen und kein Schaden
<p>a. Hinsichtlich des FPSI-17 bedeutet eine SMWD >0 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel.</p> <p>b: Trotz statistisch signifikantem Unterschied wurde die Irrelevanzschwelle von 0,2 nicht unter- bzw. überschritten. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Männer mit mHSPC	Ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Das Verzerrungspotenzial der ARASENS-Studie und der betrachteten Endpunkte wird als niedrig eingestuft. Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend als hoch eingeschätzt, so dass aus den Daten der Studie ein Zusatznutzen mit der **Aussagesicherheit eines Hinweises** abgeleitet werden kann.

Mortalität

Darolutamid (+ ADT + Docetaxel) reduzierte das Mortalitätsrisiko um 32,5 % gegenüber dem bisherigen Behandlungsstandard Docetaxel+ ADT. Darolutamid (+ ADT + Docetaxel) stellt somit einen neuen Therapiestandard mit einer erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer der bisherigen Therapieoptionen dar.

In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich auf Basis der erheblichen Verlängerung des *Gesamtüberlebens* in einer palliativen Therapiesituation ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse wie eine Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome, symptomatische Knochenfrakturen oder tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Eingriffe haben einen direkten Einfluss auf das Wohlbefinden des Patienten. Besonders häufig treten Schmerzen beim Prostatakarzinom durch Metastasen, insbesondere im Skelettsystem, auf und führen zu einem hohen Leidensdruck.

In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich auf Basis der Endpunkte *symptomatische skelettale Ereignisse* und *Schmerzprogression* ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Unter der zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT und Docetaxel stellt der Erhalt der Lebensqualität, wie er in der ARASENS-Studie gezeigt werden konnte, einen wichtigen Therapieerfolg für den Patienten dar, auch wenn die Irrelevanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität für den Endpunkt *FPSI-17 Gesamtscore* nicht überschritten wurde.

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** für Darolutamid.

Sicherheit und Verträglichkeit

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT und Docetaxel erhöht sich das Gesamtrisiko von UE gegenüber der Vergleichstherapie ADT und Docetaxel nicht. Auf Ebene der Gesamtraten sind die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar und bestätigen somit das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid. Auch wenn sich bei einer Detailbetrachtung der UE vereinzelt Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Darolutamid, zeigten, ergibt sich in der Gesamtschau für die Sicherheit und Verträglichkeit weder ein Zusatznutzen noch Schaden.

Insgesamt sind die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar, so dass zusammenfassend **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder geringeren Nutzen** von Darolutamid besteht.

Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Bei der Behandlung von mHSPC-Patienten mit Darolutamid +ADT + Docetaxel handelt es sich auf Grund der Kombination Androgenrezeptor-abhängiger und –unabhängiger Wirkmechanismen um eine besonders wirksame Therapie mit einem guten Sicherheitsprofil.

Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel verlängert signifikant das Gesamtüberleben der Patienten mit mHSPC gegenüber einer Behandlung mit ADT und Docetaxel, einem bisherigen Therapiestandard. Das Mortalitätsrisiko bei Patienten, die Darolutamid +ADT + Docetaxel erhielten, war in der ARASENS-Studie gegenüber ADT + Docetaxel um 32,5% reduziert.

Auch bei der krankheitsbedingten Symptomatik erwies sich Darolutamid + ADT + Docetaxel als hochwirksam; sowohl die Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen als auch die Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen war deutlich verlängert.

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wie er in der ARASENS-Studie gezeigt werden konnte, spielt gerade für Patienten mit mHSPC bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle.

Obwohl Darolutamid zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie ADT + Docetaxel verabreicht wurde, war das Auftreten von UE in beiden Studienarmen insgesamt vergleichbar. Dies lässt sich auf das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid zurückführen.

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten positiven Effekte in den Bereichen Mortalität und Morbidität/Symptomatik, die auch klinisch relevant sind, sowie einer insgesamt vergleichbaren gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Sicherheit ergibt sich damit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid.

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)

Die Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung von Darolutamid (Nubeqa®) in Kombination mit ADT und Docetaxel umfasst erwachsene Männer mit mHSPC.

Beim Prostatakarzinom handelt es sich um einen Tumor, dessen Wachstum von Androgenen wie Testosteron abhängig ist. Ist der Tumor durch eine konventionelle ADT therapierbar, spricht man von einem hormonsensitiven Prostatakarzinom. Sind keine Metastasen vorhanden, handelt es sich um ein nicht-metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom. Haben sich jedoch bereits Metastasen gebildet, liegt ein mHSPC vor. Die Ursache für ein mHSPC kann ein Wiederauftreten nach anfänglicher lokaler Behandlung mit Operation oder Strahlentherapie sein (recurrent) oder die Metastasen liegen bereits bei Erstdiagnose vor, dann handelt es sich um eine de novo Erkrankung. De novo mHSPC sind i. d. R. durch eine schnelle Progression in das metastasierte kastrationsresistente Stadium gekennzeichnet.

Patienten mit mHSPC sind unheilbar krank und können mit kurativen Therapieoptionen nicht mehr behandelt werden. Folglich besteht beim mHSPC ein sehr hoher Bedarf an einem Behandlungsansatz, der das Überleben der Patienten über die derzeitigen Behandlungsstandards hinaus verlängert, das Fortschreiten der Krankheit verzögert und die Lebensqualität durch Linderung der bestehenden Symptome erhält, ohne zusätzlich die Verträglichkeit klinisch relevant zu beeinträchtigen.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Stadium des mHSPC ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens das wichtigste Therapieziel für den Patienten. Die Prognose verschlechtert sich mit Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium, so dass die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei nur noch 57% liegt. Die therapeutische Herausforderung in der vorliegenden Indikation besteht darin, die Ausbreitung der Metastasen zu verhindern und die Krankheitsprogression in das kastrationsresistente Stadium zu verzögern und somit das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern. Weiterhin gilt es Nebenwirkungen und Schmerzen zu vermeiden sowie den aus Sicht der Patienten so wichtigen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sicherzustellen.

Auch wenn gezeigt werden konnte, dass eine Kombinationstherapie aus ADT und Docetaxel oder aus ADT und Androgenrezeptor-Signalweg-gerichteten Medikamenten das Gesamtüberleben der mHSPC-Patienten im Vergleich zu ADT allein verlängern kann, schreitet die Erkrankung bei der Mehrheit der Patienten mit mHSPC bereits innerhalb von zwei bis drei Jahren fort und erreicht das Stadium des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC). Daher wurden in der ARASENS-Studie die drei verschiedenen Wirkmechanismen kombiniert, um zu prüfen, ob dadurch das wichtigste Therapieziel, eine weitere Verlängerung des Gesamtüberlebens, erreicht werden kann. Im Ergebnis hat sich dabei nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid + ADT + Docetaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit ADT + Docetaxel in der ARASENS-Studie für Patienten mit mHSPC als neue sehr wirksame und sichere Therapieoption erwiesen.

Dies zeigt, dass die Kombination aus einem Androgenrezeptor-abhängigen und Androgenrezeptor-unabhängigen Therapieprinzip in Form von Darolutamid + ADT + Docetaxel eine effektive und verträgliche Intensivierung der Therapie mit einem erheblichen Überlebensvorteil für die Patienten darstellt und sich damit als neuer Behandlungsstandard für das mHSPC etablieren wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 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 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Männer mit mHSPC	2.590–3.640
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: 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	Erwachsene Männer mit mHSPC	Erwachsene Männer mit mHSPC	Erheblich	2.590–3.640
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom				

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 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Männer mit mHSPC	51.832,87 € - 53.980,52 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom		

Geben Sie in Tabelle 1-13 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: 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	Erwachsene Männer mit mHSPC	Docetaxel ± Predniso(lo)n + konventionelle ADT	Erwachsene Männer mit mHSPC	6.619,54 € - 8.767,19 €
		Abirateron + Predniso(lo)n + konventionelle ADT	Erwachsene Männer mit mHSPC	7.543,50 € - 9.652,72 €
		Apalutamid + konventionelle ADT	Erwachsene Männer mit mHSPC	36.691,75 € - 38.796,56 €
		Enzalutamid + konventionelle ADT	Erwachsene Männer mit mHSPC	41.216,97 € - 43.321,78 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ADT: Androgendeprivationstherapie; mHSPC: Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom				

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)

Da Darolutamid bereits seit 2020 in einer anderen Indikation zugelassen ist, ist das Sicherheitsprofil gut etabliert.

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg Darolutamid (zwei 300-mg-Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 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.

Patienten mit mHSPC sollten die Behandlung mit Darolutamid in Kombination mit Docetaxel beginnen. Der erste von 6 Behandlungszyklen mit Docetaxel sollte innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Darolutamid-Behandlung verabreicht werden. Die Empfehlungen in der Produktinformation von Docetaxel sollten eingehalten werden. Die Behandlung mit Darolutamid ist bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortzusetzen, selbst wenn ein Docetaxel-Zyklus aufgeschoben, unterbrochen oder abgebrochen wird.

Falls bei einem Patienten eine toxische Wirkung vom Schweregrad ≥ 3 oder eine nicht tolerierbare Nebenwirkung in Zusammenhang mit Darolutamid 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 (Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate, 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Die verfügbaren Daten von Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung sind begrenzt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde Darolutamid nicht untersucht.

Da die Exposition erhöht sein kann, sollten diese Patienten 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.

Im Falle von Erhöhungen der Lebertransaminasen, die auf eine idiosynkratische arzneimittelinduzierte Leberschädigung im Zusammenhang mit Darolutamid hinweisen, ist die Behandlung mit Darolutamid dauerhaft abzusetzen.

Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit einem kombinierten P-gp- und starkem CYP3A4-Inhibitor erhöht die Darolutamid-Exposition, dies könnte das Risiko von Darolutamid-Nebenwirkungen erhöhen. Es wird empfohlen, Patienten häufiger auf Darolutamid-Nebenwirkungen hin zu überwachen und die Darolutamid-Dosis nach Bedarf zu ändern.

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. Es sollte eine andere Begleitmedikation mit schwächerer Hemmung von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Darolutamid mit anderen BCRP-Substraten sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Die gleichzeitige Gabe von Darolutamid kann einen Anstieg der Plasmakonzentrationen anderer begleitend verabreichter Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 (z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Fluvastatin, Atorvastatin, Pitavastatin) bewirken. Es wird daher

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

empfohlen, die Patienten bzgl. Nebenwirkungen der Substrate von BCRP, OATP1B1 und OATP1B3 zu überwachen.

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 1.800 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.