

Darolutamid (Prostatakarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-21

Version: 1.0

Stand: 26.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1584

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Darolutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.03.2023

Interne Projektnummer

A23-21

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Udo Ehrmann.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anja Reinartz
- Simone Heß
- Anne Hüning
- Florina Kerekes
- Katherine Rascher
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Darolutamid, Prostataatumoren, Nutzenbewertung, NCT02799602

Keywords

Darolutamide, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02799602

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Darolutamid ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Darolutamid (in Kombination mit Docetaxel und ADT) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.03.2023 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 02/2023) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.2 Studiencharakteristika	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.28
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.28
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.32
I 4.3 Ergebnisse	I.34
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.41
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.45
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.45
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.49
I 6 Literatur	I.52
I Anhang A Suchstrategien.....	I.54
I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven.....	I.55
I Anhang B.1 Mortalität.....	I.55
I Anhang B.2 Morbidität.....	I.56
I Anhang B.3 Nebenwirkungen	I.57
I Anhang B.4 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen	I.60
I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.63
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.75

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + Docetaxel + ADT	I.7
Tabelle 3: Darolutamid + Docetaxel + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + Docetaxel + ADT	I.14
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.18
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT.....	I.22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.24
Tabelle 11: Angaben zu systemischen antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.26
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.27
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.29
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT.....	I.33
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT.....	I.35
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.37
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.42
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.46

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT	I.49
Tabelle 20: Darolutamid + Docetaxel + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.51
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.64
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.70
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.71
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	I.72

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25.10.2021).....	I.55
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse (Datenschnitt: 25.10.2021).....	I.56
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3; erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte; Datenschnitt: 25.10.2021)	I.56
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])	I.57
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])	I.57
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])	I.58
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs; Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])....	I.58
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Knochenschmerzen (PT, schwere UEs; (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])	I.59
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs; (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])	I.59
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten mit nur nicht regionalen Lymphknotenmetastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update]).....	I.60
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten mit Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])	I.60
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten mit viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])	I.61
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Patienten mit nur nicht regionalen Lymphknotenmetastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])	I.61
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Patienten mit Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update]).....	I.62
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Patienten mit viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])	I.62

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AUC	Fläche unter der Kurve
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DRS-P	Disease-related Symptoms-Physical
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
NFPSI-17	National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version
PSA	prostataspezifisches Antigen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Node-Metastasis (Tumor-Lymphknoten-Metastasen)
TSE	Treatment Side Effects
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Darolutamid (in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie [ADT]) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.03.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer ADT (im Folgenden Darolutamid + Docetaxel + ADT) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + Docetaxel + ADT

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Männer mit mHSPC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Apalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Enzalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon^c (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Bei der Bestimmung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass es sich um die erste Therapielinie im metastasierten Stadium handelt.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie ARASENS.

Die Studie ARASENS ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie, in der Darolutamid + Docetaxel + ADT mit Placebo + Docetaxel + ADT verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC und Vorliegen von Fernmetastasen. Der Einschluss war auf Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , beschränkt. Die Patienten mussten innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluss eine ADT begonnen haben. Diese war entweder eine vorangegangene Orchiektomie oder eine medikamentöse Kastration mittels Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Agonisten bzw. Antagonisten. Die ADT musste während der Studie fortgeführt werden.

In der Studie ARASENS wurden insgesamt 1305 Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Darolutamid + Docetaxel + ADT (N = 651) oder mit Placebo + Docetaxel + ADT (N = 654) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren das Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn (nur nicht-regionale Lymphknotenmetastasen vs. Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen) und die Konzentration der alkalischen Phosphatase zu Studienbeginn (< obere Grenze des Normalbereichs vs. \geq obere Grenze des Normalbereichs).

Die Behandlung mit Darolutamid bzw. Docetaxel erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation in der vorliegenden Indikation und bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, Tod oder Non-Compliance. Nach dem Behandlungsabbruch können die Patientinnen eine Folgetherapie beginnen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen.

Die Studie ist noch laufend. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der Datenschnitt der primären Analyse vom 25.10.2021, geplant nach 509 Todesfällen, herangezogen. Für die Nebenwirkungen wird das Safety-Update des gleichen Datenschnitts berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ARASENS als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials in der Studie die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Für den Endpunkt Symptomatik (Disease-related Symptoms-Physical [DRS-P] Subskala des National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version [NFPSI-17]) liegen keine geeigneten Auswertungen vor, für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte. Bei allen weiteren Endpunkten der Studie ARASENS wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen jeweils als hoch bewertet.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT.

Stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF] Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als

geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Placebo + Docetaxel + ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)

Für den Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) liegen keine geeigneten Auswertungen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (Treatment Side Effects [TSE] Subskala des NFPSI-17)

Für den Endpunkt Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ARASENS wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation für das Merkmal Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn vor. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT für Patienten mit viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Für Patienten, die ausschließlich nicht regionale Lymphknotenmetastasen aufweisen, sowie für Patienten, die

Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und keine viszerale Metastasen aufweisen, ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppen nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Hypertonie (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Hypertonie (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT.

Knochenschmerzen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Knochenschmerzen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Morbidität und die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (Nebenwirkungen: bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation; Morbidität: bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation).

Als positiver Effekt ist für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT

festzustellen. Darüber hinaus zeigt sich 1 Anhaltspunkt für einen weiteren positiven Effekt in der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Symptome / Folgekomplikationen mit dem Ausmaß gering. Bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Knochenschmerzen (schwere UEs) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Vorteile in den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs zeigen sich hingegen lediglich bei Patienten mit viszeralen Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen. Bei den Vorteilen hinsichtlich der SUEs und schweren UEs ist zu berücksichtigen, dass diese ggf. auf einer Mischung aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen. Dem gegenüber stehen 2 Anhaltspunkte für negative Effekte mit beträchtlichem bzw. geringem Ausmaß in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies sowie die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen die positiven Effekte infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mHSPC einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Darolutamid + Docetaxel + ADT.

Tabelle 3: Darolutamid + Docetaxel + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit mHSPC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Apalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Enzalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon^c (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC) oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c mit oder ohne Prednison oder Prednisolon 	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Bei der Bestimmung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass es sich um die erste Therapielinie im metastasierten Stadium handelt.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.</p> <p>d. In die Studie ARASENS wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von ≤ 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

1.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie (ADT) (im Folgenden Darolutamid + Docetaxel + ADT) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC).

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Darolutamid + Docetaxel + ADT

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Männer mit mHSPC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Apalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Enzalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon^c (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom) oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c mit oder ohne Prednison oder Prednisolon
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Bei der Bestimmung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass es sich um die erste Therapielinie im metastasierten Stadium handelt.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie eine konventionelle ADT in Kombination mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Darolutamid (Stand zum 06.02.2023)
- bibliografische Recherche zu Darolutamid (letzte Suche am 06.02.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Darolutamid (letzte Suche am 06.02.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Darolutamid (letzte Suche am 06.02.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Darolutamid (letzte Suche am 03.04.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Studie 17777 (ARASENS ^c)	ja	ja	nein	ja [2-4]	ja [5,6]	ja [7]

a. Studie, für die der pU Sponsor war
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 ADT: Androgendeprivationstherapie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ARASENS	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit mHSPC ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beginn einer ADT ≤ 12 Wochen vor Randomisierung ▪ ECOG-PS ≤ 1 	Darolutamid + Docetaxel + ADT (N = 651) Placebo + Docetaxel + ADT (N = 654)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einverständniserklärung, Entscheidung des Arztes, Tod oder Non-Compliance ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ Docetaxel: maximal 6 Zyklen ▪ ADT: k. A. Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende	301 Studienzentren in Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, China, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Niederlande, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, USA, Vereinigtes Königreich 11/2016–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 17.06.2019^e ▪ 25.10.2021^{f, g} ▪ 31.01.2022^h ▪ 01.08.2022ⁱ 	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Metastasierte Erkrankung war definiert als entweder maligne Läsionen im Knochenscan oder messbare Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation oder Weichteil- / viszerale Läsionen laut RECIST 1.1. Patienten mit ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen unterhalb der Aortenbifurkation waren ausgeschlossen.</p> <p>c. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wie Non-Compliance definiert ist; insgesamt trat der Abbruchgrund Non-Compliance im Interventions- und Vergleichsarm nur selten auf (2,2 % vs. 1,8 %).</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. präspezifizierte Futility-Analyse (geplant nach 153 Todesfällen)</p> <p>f. präspezifizierte primäre Analyse (geplant nach 509 Todesfällen)</p> <p>g. Zu diesem Datenschnitt liegen zusätzlich im Rahmen eines Monitoring-Prozesses aktualisierte Daten zu UEs vor, die bis zum 25.10.2021 aufgetreten sind, jedoch erst nach diesem Datum in die Datenbank eingetragen wurden (vom pU als Safety-Update bezeichnet).</p> <p>h. Gemäß Angaben des pU handelt es sich bei diesem nach Entblindung erfolgten Datenschnitt um ein routinemäßiges Sicherheitsupdate nach 60 Tagen für die Zulassungsbehörden.</p> <p>i. vom pU als Safety-Datenbankauszug bezeichnet und nach Entblindung erfolgt</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k. A.: keine Angabe; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ARASENS	Darolutamid 1.200 mg/Tag (2-mal täglich je 2 Tabletten zu je 300 mg)	Placebo (2-mal täglich je 2 Tabletten)
	+	+
	Docetaxel 75 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines Zyklus (alle 21 Tage für maximal 6 Zyklen) ^{a, b}	Docetaxel 75 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1 eines Zyklus (alle 21 Tage für maximal 6 Zyklen) ^{a, b}
	+	+
	ADT ^{c, d}	ADT ^{c, d}
<p>Dosisanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darolutamid / Placebo: Therapieunterbrechung für ≤ 28 Tage und Dosisanpassung auf 300 mg 2-mal täglich bei Toxizität (Grad ≥ 3 mit Bezug zur Studienmedikation) waren erlaubt, andernfalls erfolgte der Therapieabbruch ▪ Docetaxel: Dosisanpassung auf 60 mg/m² KOF bei Toxizität waren erlaubt, andernfalls erfolgte der Therapieabbruch. Bei Abbruch von Docetaxel konnte die Studienmedikation fortgeführt werden. ▪ ADT: ein Wechsel zu einem GnRH-Antagonisten war erlaubt 		
<p>Erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ADT^c für ≤ 12 Wochen vor Randomisierung 		
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gleichzeitige Gabe von Antiandrogenen begleitend zur ADT für mindestens 4 Wochen (Absetzen vor der Randomisierung) ▪ lokale Therapie des Prostatakarzinoms vor Randomisierung 		
<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ GnRH-Agonisten / -Antagonisten > 12 Wochen vor Randomisierung ▪ Strahlentherapie, Brachytherapie oder radiopharmazeutische Substanzen < 2 Wochen vor Randomisierung ▪ Androgeninhibitoren der 2. Generation (z. B. Enzalutamid) oder jegliche andere experimentelle Androgeninhibitoren, CYP17 Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat), Ketoconazol als antineoplastische Behandlung des Prostatakarzinoms, Chemotherapie oder Immuntherapie des Prostatakarzinoms 		
<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Strahlen- oder chirurgische Therapie ▪ Bisphosphonate und Denosumab ▪ Schmerztherapie 		
<p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Chemo- oder antineoplastische Therapien ▪ Androgeninhibitoren der 1. und 2. Generation (z. B. Bicalutamid, Enzalutamid), ein Wechsel auf GnRH-Agonisten, CYP17 Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat), Ketoconazol als antineoplastische Behandlung des Prostatakarzinoms, Immuntherapie, experimentelle oder radiopharmazeutische Wirkstoffe 		
<p>a. Start innerhalb von 6 Wochen nach der 1. Gabe der Studienmedikation (Darolutamid oder Placebo)</p> <p>b. Dexamethason als Begleitbehandlung vor der Infusion gemäß den Angaben in der Fachinformation wurde empfohlen; nach Maßgabe der Prüferin bzw. des Prüfers war die Kombination mit Prednison oder Prednison erlaubt.</p> <p>c. chirurgische Kastration (Orchiektomie) oder medikamentöse Kastration (GnRH-Agonisten / Antagonisten)</p> <p>d. Beginn der ADT ≤ 12 Wochen vor Randomisierung</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ADT: Androgendeprivationstherapie; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Studiendesign

Die Studie ARASENS ist eine randomisierte, doppelblinde Parallelgruppen-Studie, in der Darolutamid + Docetaxel + ADT mit Placebo + Docetaxel + ADT verglichen wird. Eingeschlossen wurden erwachsene Männer mit einem mHSPC und Vorliegen von Fernmetastasen. Der Einschluss war auf Patienten mit einem guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance Status (ECOG-PS) ≤ 1 , beschränkt. Die Patienten mussten innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluss eine ADT begonnen haben. Diese war entweder eine vorangegangene Orchiektomie oder eine medikamentöse Kastration mittels Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Agonisten bzw. Antagonisten.

In der Studie ARASENS wurden insgesamt 1305 Patienten randomisiert im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Darolutamid + Docetaxel + ADT (N = 651) oder mit Placebo + Docetaxel + ADT (N = 654) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren das Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn (nur nicht-regionale Lymphknotenmetastasen vs. Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen) und die Konzentration der alkalischen Phosphatase zu Studienbeginn (< obere Grenze des Normalbereichs vs. \geq obere Grenze des Normalbereichs).

Die Behandlung mit Darolutamid bzw. Docetaxel erfolgte entsprechend der jeweiligen Fachinformation in der vorliegenden Indikation [8,9]. Die Gabe von Prednison oder Prednisolon war nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes zusätzlich zu Docetaxel möglich. Die Patienten in beiden Behandlungsarmen mussten die zuvor begonnene ADT nach Maßgabe der Ärztin bzw. des Arztes während der gesamten Studie fortführen. Patienten, die einen GnRH-Agonisten erhielten, wurde dabei eine Behandlung in Kombination mit einem Antiandrogen für mindestens 4 Wochen empfohlen. Das Antiandrogen musste vor der Randomisierung abgesetzt werden. Ein Wechsel auf einen GnRH-Antagonisten während der Studie war erlaubt, eine palliative Radiotherapie oder ein operativer Eingriff nach Bedarf möglich.

Die Behandlung erfolgt bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin / des Arztes, Tod oder Non-Compliance. Nach dem Behandlungsabbruch können die Patienten eine Folgetherapie beginnen. Diese waren gemäß Studienprotokoll nicht eingeschränkt. Eine

Entblindung der Patienten und Prüferärztinnen bzw. Prüferärzte war dazu im Studienprotokoll nicht vorgesehen.

Primärer Endpunkt der Studie ist das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen.

Angaben zur Therapielinie

Gemäß den Hinweisen des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass es sich bei der vorliegenden Indikation um die erste Therapielinie im metastasierten Stadium handelt. Anhand der Studienunterlagen ist jedoch nicht direkt ersichtlich, ob diese Voraussetzung erfüllt ist. Zwar liegen in Modul 5 Angaben zu systemischen antineoplastischen Vortherapien (darunter auch ADT) vor. Aus diesen Angaben geht jedoch nicht hervor, inwiefern diese lediglich die vor Randomisierung begonnene ADT oder gegebenenfalls vorherige Therapielinien abbilden. Gemäß den Einschlusskriterien für die Studie ARASENS durften die Patienten jedoch bisher keine Chemotherapie oder eine Therapie mit anderen Androgeninhibitoren wie Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateronacetat erhalten haben, die gemäß den Leitlinien für die Therapie des mHSPC empfohlen werden [10,11]. Anhand der Patientencharakteristika (siehe Tabelle 9) ist zudem ersichtlich, dass ca. 86 % der eingeschlossenen Patienten initial im metastasierten Stadium diagnostiziert wurden und im Median bei allen eingeschlossenen Patienten von der initialen Diagnose bis zur 1. Dosis der Studienmedikation 2,3 Monate vergingen.

Aufgrund der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sowie der Patientencharakteristika kann daher davon ausgegangen werden, dass es sich bei der in der Studie ARASENS vorliegenden Therapiesituation um die 1. Therapielinie im metastasierten Stadium handelt.

Datenschnitte

Für die Studie ARASENS liegen 4 Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 17.06.2019: a priori geplante Futility-Analyse (nach ca. 153 Todesfällen)
- 2. Datenschnitt vom 25.10.2021: a priori geplante primäre Analyse (nach ca. 509 Todesfällen)

Zu diesem Datenschnitt liegen zusätzlich im Rahmen eines Monitoring-Prozesses aktualisierte Daten zu unerwünschten Ereignissen (UE) vor, die bis zum 25.10.2021 aufgetreten sind, jedoch erst nach diesem Datum in die Studiendatenbank eingetragen wurden (vom pU als Safety-Update bezeichnet). Es wird davon ausgegangen, dass systematisch alle UEs, die das betrifft, in die Analysen des pU eingegangen sind.

- 3. Datenschnitt vom 31.01.2022: routinemäßiges Sicherheitsupdate nach 60 Tagen für die Zulassungsbehörden (vom pU keine Daten vorgelegt wegen zeitlicher Nähe zum primären Datenschnitt)
- 4. Datenschnitt vom 01.08.2022: *post hoc* durchgeführte Analysen zu UEs nach Entblindung der Patienten

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die primäre Analyse zum 25.10.2021 herangezogen. Hierbei wird für die Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen das Safety-Update berücksichtigt. Für diese stellt das Update die validere Datenbasis dar und bildet die bis zum primären Datenschnitt aufgetretenen UEs vollständiger ab.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ARASENS	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende
Morbidität symptomatische skelettale Ereignisse stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) Symptomatik (Subskalen DRS-P und TSE des NFPSI-17)	bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; NFPSI-17: National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index - 17 Item Version; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSE: Treatment Side Effects; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Studie ARASENS wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt. Die Endpunkte der Kategorie Morbidität sollten bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation und die der Nebenwirkungen bis 30 Tage nach

Abbruch der Studienmedikation beobachtet werden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Darolutamid + Docetaxel + ADT N ^a = 651	Placebo + Docetaxel + ADT N ^a = 654
ARASENS		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (8)	67 (8)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	230 (35)	245 (38)
schwarz oder afroamerikanisch	26 (4)	28 (4)
weiß	345 (53)	333 (51)
andere	7 (1)	2 (< 1)
fehlend	43 (7)	46 (7)
Geografische Region, n (%)		
asia-pazifisch	229 (35)	244 (37)
Nordamerika	125 (19)	119 (18)
Rest der Welt	297 (46)	291 (45)
ECOG-PS, n (%)		
0	466 (72)	462 (71)
1	185 (28)	190 (29)
fehlend	0	2 (< 1)
Gleason-Score bei der initialen Diagnose, n (%)		
< 8	122 (19)	118 (18)
≥ 8	505 (78)	516 (79)
fehlend	24 (4)	20 (3)
PSA-Konzentration [µg/ml]		
MW (SD)	248,5 (714,1)	204,7 (742,5)
Median [Min; Max]	30,3 [0,0; 9219,0]	24,2 [0,0; 11947,0]
Testosteronkonzentration [ng/ml], n (%)		
< 0,5	339 (52)	353 (54)
≥ 0,5	309 (48)	296 (45)
fehlend	3 (< 1)	5 (< 1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Darolutamid + Docetaxel + ADT N^a = 651	Placebo + Docetaxel + ADT N^a = 654
Ausmaß der Erkrankung zum Studieneintritt (TNM Klassifikation aus dem eCRF), n (%)		
nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen	23 (4)	16 (2)
Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen	517 (79)	520 (80)
viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen	111 (17)	118 (18)
Stadium des Prostatakarzinoms zur initialen Diagnose (TNM Klassifikation) ^b , n (%)		
Stadium I	12 (2)	10 (2)
Stadium II A	18 (3)	10 (2)
Stadium II B	15 (2)	10 (2)
Stadium III	36 (6)	38 (6)
Stadium IV	563 (87)	580 (89)
Stadium IV, M0	5 (< 1)	14 (2)
Stadium IV, M1	558 (86)	566 (87)
fehlend	7 (1)	6 (< 1)
Zeit von der initialen Diagnose Prostatakarzinom bis zur 1. Dosis der Studienmedikation [Monate], Median [Min; Max]	2,3 [0,6; 296,6]	2,3 [0,5; 200,4]
Zeit von der initialen Diagnose von Metastasen bis zur 1. Dosis der Studienmedikation [Monate], Median [Min; Max]	2,0 [0,3; 32,7]	2,1 [0,2; 109,2]
Stärkster Schmerz zu Baseline (BPI-SF Item 3), n (%)		
0: kein Schmerz	258 (40)	274 (42)
1-3: milder Schmerz	237 (36)	223 (34)
4-7: moderater Schmerz	109 (17)	121 (19)
8-10: Starker Schmerz	28 (4)	16 (2)
fehlend	19 (3)	20 (3)
Therapieabbruch, n (%) ^c	352 (54)	526 (80)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Der pU definiert das Stadium IV M0 als Zeitintervall von > 3 Monaten zwischen initialer Diagnose und initialer Diagnose der Metastasen sowie das Stadium IV M1 als Zeitintervall von ≤ 3 Monaten zwischen initialer Diagnose und initialer Diagnose der Metastasen. c. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: klinische Progression (20 % vs. 42 %), radiologische Progression (13 % vs. 20 %), Abbruch wegen UEs (7 % vs. 4 %), Rückzug der Einwilligungserklärung (4 % vs. 5 %)		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Darolutamid + Docetaxel + ADT N ^a = 651	Placebo + Docetaxel + ADT N ^a = 654
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; eCRF: elektronischer Fallberichtsbogen; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TNM: Tumor-Lymphknoten-Metastasen; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind in beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen.

Die Patienten waren im Mittel etwa 67 Jahre alt und mehrheitlich weißer Abstammung. Die Mehrzahl der Patienten hatte einen Gleason-Score ≥ 8 sowie einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS von 0). Das mHSPC war für ca. 86 % der Patienten die Initialdiagnose und im Median erfolgte die Initialdiagnose 2,3 Monaten vor der 1. Einnahme der Studienmedikation. Die Mehrzahl der Patienten wiesen zu Studienbeginn Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen jedoch ohne viszerale Metastasen auf.

Der Anteil an Patienten mit Therapieabbruch ist im Interventionsarm mit 54 % niedriger als im Vergleichsarm mit 80 %. Angaben zu der Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben, liegen nicht vor.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mediane sowie mittlere Behandlungsdauer der Patienten und die mediane sowie mittlere Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 651	Placebo + Docetaxel + ADT N = 654
ARASENS		
Behandlungsdauer [Monate] für Darolutamid / Placebo		
Median [Q1; Q3]	41,0 [16,6; 46,2]	16,7 [9,4; 36,9]
Mittelwert (SD)	31,9 (16,8)	22,2 (15,4)

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 651	Placebo + Docetaxel + ADT N = 654
für Docetaxel		
Median [Min; Max]	3,5 [0,0; 11,5]	3,5 [0,0; 5,6]
Mittelwert (SD)	3,4 (1,0)	3,4 (0,8)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^a		
Median [Q1; Q3]	43,7 [29,9; 47,5]	42,4 [23,8; 46,4]
Mittelwert (SD)	38,3 (13,4)	35,4 (14,6)
Morbidität		
symptomatische skelettale Ereignisse		
Median [Q1; Q3]	39,8 [17,7; 44,4]	23,0 [12,3; 41,4]
Mittelwert (SD)	32,0 (15,8)	25,0 (15,1)
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)		
Median [Q1; Q3]	13,4 [5,5; 37,0]	9,2 [5,5; 20,7]
Mittelwert (SD)	19,5 (16,5)	14,8 (13,1)
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)		
Median [Q1; Q3]	k. A. ^b	k. A. ^b
Mittelwert (SD)	k. A. ^b	k. A. ^b
Symptomatik (DRS-P, TSE)		
Median [Q1; Q3]	41,0 [19,2; 44,5]	23,7 [13,0; 40,5]
Mittelwert (SD)	32,8 (15,1)	25,2 (14,6)
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Endpunkt nicht erhoben ^c	
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	41,3 [17,3; 46,3]	17,6 [10,4; 37,8]
Mittelwert (SD)	32,3 (16,4)	22,9 (15,1)
a. Die Beobachtungsdauer wird auf Basis der beobachteten Zeit bis Ereignis / Zensierung / Studienende aller (verstorbenen und nicht verstorbenen) Patienten berechnet. b. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Beobachtungsdauern des Endpunkts stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) auf den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) übertragbar sind, da Patienten zur erstmaligen Verschlechterung des BPI-SF Item 3 um ≥ 2 Punkte zensiert wurden. c. kein Endpunkt dieser Kategorie erhoben (siehe Abschnitt I 4.1)		
ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NFPSI-17: National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index - 17 Item Version; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; TSE: Treatment Side Effects		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm ist mit 41,0 Monaten ca. 2,5-mal so lang wie im Vergleichsarm (16,7 Monate). Die Behandlungsdauer für Docetaxel, welches für

maximal 6 Zyklen zu je 21 Tagen gegeben werden sollte, ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben liegt im Median bei etwa 43 Monaten in beiden Behandlungsarmen. Für die übrigen Endpunkte waren die Beobachtungsdauern an das Behandlungsende gekoppelt (siehe Tabelle 8) und dadurch im Vergleichsarm deutlich kürzer als im Interventionsarm. Hinzu kommt, dass im Vergleichsarm die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte höchstens etwa die Hälfte der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben umfasst.

Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu systemischen antineoplastischen Folgetherapien ($\geq 2\%$ der Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT

Studie Wirkstoff	Patienten mit Folgetherapie ^a n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 651	Placebo + Docetaxel + ADT N = 654
ARASENS		
Gesamt	219 (34)	395 (60)
Abirateron, Abirateronacetat	112 (51 ^b)	232 (59 ^b)
Enzalutamid	48 (22 ^b)	136 (34 ^b)
Cabazitaxel, Cabazitaxelacetat	57 (26 ^b)	89 (23 ^b)
Docetaxel	46 (21 ^b)	89 (23 ^b)
Bicalutamid	32 (15 ^b)	54 (14 ^b)
Carboplatin	30 (14 ^b)	31 (8 ^b)
Radium-223-dichlorid	19 (9 ^b)	34 (9 ^b)
Etoposid	18 (8 ^b)	9 (2 ^b)
Cisplatin	9 (4 ^b)	13 (3 ^b)
Flutamid	8 (4 ^b)	9 (2 ^b)
Olaparib	5 (2 ^b)	9 (2 ^b)
Sipuleucel-T	4 (2 ^b)	10 (3 ^b)
Cyclophosphamid	4 (2 ^b)	6 (2 ^b)
Ethinylestradiol	4 (2 ^b)	5 (1 ^b)
Atezolizumab	5 (2 ^b)	3 (< 1 ^b)
Pembrolizumab	4 (2 ^b)	4 (1 ^b)
Paclitaxel, Paclitaxelalbumin	4 (2 ^b)	1 (< 1 ^b)
a. Patienten können in mehr als einer Folgetherapie gezählt werden. b. eigene Berechnung; bezogen auf den Anteil der Patienten mit systemischer antineoplastischer Folgetherapie ADT: Androgendeprivationstherapie; n: Anzahl Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Gemäß Studienprotokoll war die Wahl der Folgetherapie nicht eingeschränkt. Im Interventionsarm erhielten 34 % der Patienten und im Vergleichsarm 60 % der Patienten eine Folgetherapie. Die Anteile der dabei eingesetzten Wirkstoffe sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die am häufigsten als Folgetherapie eingesetzten Wirkstoffe waren Abirateron bzw. Abirateronacetat (51 % vs. 59 %), Enzalutamid (22 % vs. 34 %), Cabazitaxel bzw. Cabazitaxelacetat (26 % vs. 23 %) sowie Docetaxel (21 % vs. 23 %). Anhand der Auflistungen im Studienbericht ist allerdings nicht erkennbar, welcher Therapielinie eine Behandlung jeweils zuzuordnen ist. Insgesamt bilden die eingesetzten Wirkstoffe weitgehend die Empfehlungen der Leitlinien zur Therapie des Prostatakarzinoms ab [10,11].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patienten	Behandelnde Personen			
ARASENS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

ADT: Androgendeprivationstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ARASENS als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass in die Studie ARASENS vor allem Patienten aus Australien, Brasilien, Israel und Europa eingeschlossen wurden. Dabei führt er den Anteil der Patienten aus Europa (ca. 36 %) an, und dass die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten weißer Abstammung sind (ca. 52 %). Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten (67 Jahre) ist nach Angaben des pU mit dem im Jahr 2018 erhobenen mittleren Erkrankungsalter von Prostatakarzinompatienten in Deutschland (71 Jahre) vergleichbar [12]. Der pU geht daher davon aus, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - symptomatische skelettale Ereignisse
 - stärkster Schmerz (gemessen anhand des Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3)
 - Beeinträchtigung durch Schmerz (gemessen anhand des BPI-SF Items 9a–g)
 - Symptomatik (gemessen anhand der Disease-related Symptoms subscale – Physical [DRS-P] des National Comprehensive Cancer Network / Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version [NFPSI-17])
 - Symptomatik (gemessen anhand der Treatment Side Effects subscale [TSE] des NFPSI-17)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatische skelettale Ereignisse ^a	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)	Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUES	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	spezifische UEs ^{b, c}
ARASENS	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	nein ^e	ja	ja	ja	ja
<p>a. beinhaltet: externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome; neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen; Auftreten einer Rückenmarkskompression; tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Knochenschmerzen (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs).</p> <p>d. keine geeigneten Auswertungen vorhanden (zur Begründung siehe folgenden Fließtext)</p> <p>e. kein Endpunkt dieser Kategorie erhoben (zur Begründung siehe folgenden Fließtext)</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NFPSI-17: National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index - 17 Item Version; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSE: Treatment Side Effects; UE: unerwünschtes Ereignis</p>											

Anmerkung zum Instrument NFPSI-17

Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität legt der pU Auswertungen des NFPSI-17 vor. Der NFPSI-17 ist ein Instrument des Functional-Assessment-of-Chronic-Illness[FACIT]-Fragebogensystems und wurde aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) abgeleitet, mit dem er 14 Items teilt [13,14]. Der NFPSI-17 wurde zur Erhebung der Symptomatik bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickelt und besteht aus insgesamt 17 Items, die jeweils auf Likert-Skalen von 0 bis 4 bewertet werden [15,16]. Höhere Werte zeigen eine stärkere Ausprägung des jeweiligen Konzepts an, wobei je nach Item ein höherer Wert positiv oder negativ sein kann.

Die ersten 10 Items umfassen Symptome der Erkrankung und werden zur Subskala DRS-P zusammengefasst. Item 11 fragt nach der emotionalen Belastung durch die Symptomatik und bildet eine eigene Subskala (Disease-related Symptoms – Emotional [DRS-E]). Die Items 12 bis 15 fragen Nebenwirkungen der Behandlung ab und bilden eine eigene Subskala (TSE). Die Items 16 und 17 fragen nach der allgemeinen Lebensqualität und bilden die Subskala FWB (Function and Well-Being). Für die 4 Subskalen können jeweils Subscores gebildet werden, darüber hinaus ist gemäß Scoring Guidelines auch die Bildung eines Gesamtscores über alle 17 Items vorgesehen (NFPSI-17 Total). Der Gesamtscore hat eine Spannweite von 0 bis 68 Punkten. Höhere Werte entsprechen für die Subscores und für den Gesamtscore einer geringeren Symptomatik. Die Subskalen DRS-P und TSE können eindeutig der Symptomatik zugeordnet werden. Die weiteren 3 Items der Subskalen DRS-E und FWB sind weder geeignet das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vollständig abzubilden, noch können sie spezifisch der Symptomatik zugeordnet werden. Die Entwickler des NFPSI-17 haben das Instrument ebenfalls nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet [13]. Daher werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Subskalen DRS-P und TSE zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Der pU legt für die Subskala TSE Analysen zu Mittelwertdifferenzen vor. Für die Subskala DRS-P legt der pU präspezifizierte Responderanalysen für die erstmalige Verschlechterung um ≥ 3 Punkte (Skalenspannweite 0 bis 40) vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [17] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen, bei *post hoc* durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite. Das Responsekriterium ist daher nicht geeignet, um sicher eine für Patienten spürbare Verschlechterung abzubilden. In Modul 5 stellt der pU Ergebnisse zu stetigen Auswertungen der Subskala DRS-P rein deskriptiv dar. Daten zu Mittelwertdifferenzen liegen im Dossier des pU zu diesem Endpunkt nicht vor. Insgesamt liegen für den Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) keine geeigneten Auswertungen zur Ableitung des Zusatznutzens vor.

Da in der Studie ARASENS keine weiteren Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet wurden, liegen für die vorliegende Nutzenbewertung insgesamt keine Daten zu dieser Endpunktkategorie vor.

Anmerkung zur Erfassung von Schmerz

Der pU legt in Modul 4 A 2 Operationalisierungen zum Endpunkt Schmerz vor. Diese umfassen den kombinierten Endpunkt Schmerzprogression sowie den vom pU ergänzend dargestellten stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3). Der kombinierte Endpunkt Schmerzprogression setzt sich

zusammen aus den Komponenten bestätigte Verschlechterung des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) sowie einer Initiierung einer kurz oder langwirkenden Opioidtherapie.

Die Verschlechterung des stärksten Schmerzes ist operationalisiert als eine Verschlechterung von ≥ 2 Punkten gegenüber Studienbeginn, mit einer Bestätigung im Abstand von ≥ 4 Wochen an 2 aufeinanderfolgenden Untersuchungen. Für symptomatische Patienten (BPI-SF Item 3 > 0 zu Studienbeginn) war ein minimaler Score von 4 Punkten nach erfolgter Verschlechterung definiert. Die Initiierung einer Opioidtherapie war operationalisiert als Beginn einer Schmerztherapie mit Opioiden. Die Erhebung erfolgt zum Studienbeginn und dann alle 12 Wochen bis maximal 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation.

Der kombinierte Endpunkt Schmerzprogression wird in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies wird nachfolgend erläutert:

- Zum einen werden verschiedene Patienten in der Auswertung nicht berücksichtigt. Symptomatische Patienten mit einem BPI-SF Item 3-Score von 1 zu Studienbeginn, die eine Verschlechterung um 2 Punkte erfahren, werden gemäß der Operationalisierung nicht in den Auswertungen berücksichtigt. Darüber hinaus wurden Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung bereits Opiode einnahmen, am Tag der Randomisierung zensiert. Für diese Patienten sind demnach keine Aussagen zur Schmerzprogression möglich. Laut Modul 5 erhielten 42 % der Patienten innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung ein Analgetikum. Wie viele von diesen Patienten ein Opioid erhielten, geht aus den Angaben nicht hervor.
- Darüber hinaus misst die Verschlechterung des Schmerzes in der vorliegenden Operationalisierung eine bestätigte Verschlechterung. Da die Beobachtung des Endpunkts an die Behandlungsdauer gekoppelt ist (siehe Tabelle 8), ist eine Bestätigung der Verschlechterung aufgrund der wesentlich kürzeren Behandlungsdauer im Vergleichsarm (siehe Tabelle 10) unwahrscheinlicher zu erreichen.

Zusätzlich legt der pU in Modul 5 präspezifizierte Analysen zu den Endpunkten Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g) und Schmerzintensität (erhoben mittels BPI-SF Item 3-6) vor. Für die vorliegende Nutzenbewertungen werden die Endpunkte stärkster Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 3; Responderanalyse unter Berücksichtigung aller Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 2 Punkte) und Beeinträchtigung durch Schmerz (erhoben mittels BPI-SF Item 9a-g) herangezogen. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen wird für den BPI-SF Item 3 die Operationalisierung der erstmaligen Verschlechterung berücksichtigt. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird für den BPI-SF Item 9a-g die vorgelegte Auswertung basierend auf der zeit-adjustierten Fläche unter der Kurve (AUC) herangezogen.

Anmerkungen zu den Nebenwirkungen

Für die Gesamtraten zu UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) legt der pU in Modul 4 A neben Auswertungen zu allen UEs auch Auswertungen unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse vor. Als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert er die folgenden PTs: Tumorschmerzen, Krebschmerzen, Prostatakarzinom, Metastasen im Zentralnervensystem, Lungenmetastasen, Tumorkompression und radikale Prostatektomie. Einschränkend gibt der pU an, dass diese Ereignisse lediglich für Patienten definiert wurden, die kein zusätzliches primäres Malignom aufwiesen. Es ist unklar, ob mit diesem Vorgehen der Ausschluss von Ereignissen, welche dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können, vollständig erfolgt ist. Bei weiteren in der Studie aufgetretenen UEs, z. B. Rückenmarkskompression, verschiedenen Frakturen oder einzelnen PTs aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege ist eine Abgrenzung zu Ereignissen der Grunderkrankung schwierig. Da nicht abschließend sicherzustellen ist, welche UE-Ereignisse tatsächlich der Progression der Grunderkrankung zuzuordnen sind, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen inklusive der erkrankungsbezogenen Ereignisse herangezogen. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass diese ggf. auf einer Mischung aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT

Studie	Studienbene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatische skelettale Ereignisse ^a	Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)	Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	spezifische UEs ^{b, c}
ARASENS	N	N	H ^d	H ^d	H ^d	- ^e	H ^d	- ^f	H ^d	H ^d	N ^g	H ^d
<p>a. beinhaltet: externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome; neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen; Auftreten einer Rückenmarkskompression; tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff</p> <p>b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs), Knochenschmerzen (PT, schwere UEs), Hypertonie (PT, schwere UEs).</p> <p>d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen</p> <p>e. keine geeigneten Auswertungen vorhanden (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>f. kein Endpunkt dieser Kategorie erhoben (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt I 4.2).</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; NFPSI-17: National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Symptom Index - 17 Item Version; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSE: Treatment Side Effects; UE: unerwünschtes Ereignis</p>												

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Studie ARASENS als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials in der Studie die Ergebnissicherheit eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die

zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Für den Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) liegen keine geeigneten Auswertungen vor, für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Daher entfällt eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Bei allen weiteren Endpunkten der Studie ARASENS wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlicher Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen jeweils als hoch bewertet.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Darolutamid + Docetaxel + ADT mit Placebo + Docetaxel + ADT bei Patienten mit mHSPC zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
ARASENS					
Mortalität					
Gesamtüberleben	651	n. e. 229 (35,2)	654	48,9 [44,4; n. b.] 304 (46,5)	0,68 [0,57; 0,80]; < 0,001 ^a
Morbidität					
symptomatische skelettale Ereignisse	651	n. e. 95 (14,6)	654	n. e. 108 (16,5)	0,71 [0,54; 0,94]; 0,016 ^a
externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome	651	n. e. 60 (9,2)	654	n. e. 89 (13,6)	– ^b
neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen	651	n. e. 17 (2,6)	654	n. e. 8 (1,2)	– ^b
Auftreten einer Rückenmarkskompression	651	n. e. 14 (2,2)	654	n. e. 9 (1,4)	– ^b
tumorbedingter orthopädisch- chirurgischer Eingriff	651	n. e. 4 (0,6)	654	n. e. 2 (0,3)	– ^b
stärkster Schmerz (BPI- SF Item 3) ^c	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 ^a
Nebenwirkungen^d					
UEs (ergänzend dargestellt)	652	0,5 [0,5; 0,6] 649 (99,5)	650	0,5 [0,4; 0,6] 643 (98,9)	–
SUEs	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 ^e
schwere UEs ^f	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 ^e
Abbruch wegen UEs ^g	652	n. e. 124 (19,0)	650	n. e. 114 (17,5)	0,96 [0,74; 1,24]; 0,759 ^e

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs ^f)	652	n. e. 20 (3,1)	650	n. e. 4 (0,6)	4,64 [1,58; 13,62]; 0,002
Knochenschmerzen (PT, schwere UEs ^f)	652	n. e. 8 (1,2)	650	n. e. 19 (2,9)	0,35 [0,15; 0,80]; 0,009
Hypertonie (PT, schwere UEs ^f)	652	n. e. 43 (6,6)	650	n. e. 20 (3,1)	1,81 [1,06; 3,09]; 0,027

a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn (nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen vs. Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen) und ALP-Wert (< ULN vs. ≥ ULN).
 b. 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.
 c. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).
 d. Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen basieren auf dem Safety-Update und beinhalten auch Ereignisse, die der pU als erkrankungsbezogen definiert hat (siehe dazu auch Abschnitt I 4.1).
 e. Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test
 f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
 g. UEs, die zum Abbruch von Darolutamid bzw. Placebo oder Docetaxel führten.

ADT: Androgendeprivationstherapie; ALP: Alkalische Phosphatase; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; TNM: Tumor Lymphknoten Metastasen; ULN: Obere Grenze des Normalbereichs

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT			Placebo + Docetaxel + ADT			Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Wert Studienbeginn MW (SD)	Wert über den Studienverlauf LS MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Wert Studienbeginn MW (SD)	Wert über den Studienverlauf LS MW ^b [95 %-KI]	
ARASENS							
Morbidität							
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) ^c	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 SMD -0,11 [-0,22; 0,00] ^d
Schmerzintensität (BPI-SF Items 3-6 ^c (ergänzend dargestellt))	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 SMD -0,07 [-0,18; 0,05] ^d
	N ^a	Wert Studienbeginn MW (SD)	Änderung über den Studienverlauf MW (SD) ^e	N ^a	Wert Studienbeginn MW (SD)	Änderung über den Studienverlauf MW (SD) ^e	MD [95 %-KI]; p-Wert
Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)	keine geeigneten Auswertungen ^f						
Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17) ^g	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 ^h SMD 0,11 [0,00; 0,23]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt nicht erhoben ⁱ							

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Darolutamid + Docetaxel + ADT			Placebo + Docetaxel + ADT			Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Wert Studienbeginn MW (SD)	Wert über den Studienverlauf LS MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Wert Studienbeginn MW (SD)	Wert über den Studienverlauf LS MW ^b [95 %-KI]	
	a. Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. wenn nicht anders angegeben, aus der zeitadjustierten Analyse der AUC der ITT-Population; ANCOVA-Auswertung mit Wert zu Studienbeginn, Behandlung, Ausmaß der Erkrankung und ALP-Wert als Kovariablen c. 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). d. eigene Berechnung basierend auf MD und KI der zeitadjustierten Analysen der AUC e. aus der MMRM-Auswertung f. keine geeigneten Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0-16). h. MMRM mit unstrukturierter Varianzmatrix, Wert zu Studienbeginn als stetige Kovariable, Behandlung, Zeit in Form des Studientags und Interaktionsterm Behandlung × Visite. Effekt bezieht sich auf die Veränderung gegenüber Studienbeginn im Studienverlauf. i. kein Endpunkt dieser Kategorie erhoben (siehe Abschnitt I 4.1) ADT: Androgendeprivationstherapie; ANCOVA: analysis of covariance; AUC: Area under the Curve; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NFPSI-17: National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TSE: Treatment Side Effects						

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für die Endpunkte der Kategorien Morbidity und Nebenwirkungen aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bzw. der eingeschränkten Ergebnissicherheit (Abbruch wegen UEs) maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Es ergibt sich ein

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)

Für den Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Das Ausmaß des Effekts ist allerdings für diesen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 5.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Placebo + Docetaxel + ADT. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)

Für den Endpunkt Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17) liegen keine geeigneten Auswertungen vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17)

Für den Endpunkt Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es

ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ARASENS wurde kein Endpunkt erhoben, der für die Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es liegt jedoch jeweils eine Effektmodifikation für das Merkmal Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn vor (siehe Abschnitt I 4.4). Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT für Patienten mit viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Für Patienten, die ausschließlich nicht regionale Lymphknotenmetastasen aufweisen, sowie für Patienten, die Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und keine viszerale Metastasen aufweisen, ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppen nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Hypertonie (jeweils schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Hypertonie (jeweils schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT.

Knochenschmerzen (schwere UEs)

Für den Endpunkt Knochenschmerzen (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn (nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen vs. Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen vs. viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
ARASENS						
SUEs^c						
Ausmaß der Erkrankung						
nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen	23	k. A. 14 (60,9)	15	k. A. 8 (53,3)	1,30 [0,54; 3,13]	0,551
Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen	518	k. A. 234 (45,2)	518	k. A. 205 (39,6)	1,04 [0,86; 1,25]	0,706
viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen	111	k. A. 45 (40,5)	117	k. A. 62 (53,0)	0,58 [0,39; 0,85]	0,005
Gesamt					Interaktion ^d :	0,048
schwere UEs^{c, e}						
Ausmaß der Erkrankung						
nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen	23	k. A. 21 (91,3)	15	k. A. 11 (73,3)	1,79 [0,85; 3,77]	0,120
Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen	518	k. A. 369 (71,2)	518	k. A. 345 (66,6)	1,01 [0,88; 1,18]	0,851
viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen	111	k. A. 70 (63,1)	117	k. A. 83 (70,9)	0,71 [0,52; 0,98]	0,035
Gesamt					Interaktion ^e :	0,039
a. unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als Kovarianten						
b. Log-Rank-Test						
c. Ergebnisse in der Kategorie Nebenwirkungen basieren auf dem Safety-Update und beinhalten auch Ereignisse, die der pU als erkrankungsbezogen definiert hat (siehe dazu auch Abschnitt I 4.1).						
d. Interaktionsterm aus Cox-Modell						
e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3						

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Darolutamid + Docetaxel + ADT		Placebo + Docetaxel + ADT		Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;						

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegt jeweils eine Effektmodifikation für das Merkmal Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn vor.

Für Patienten, die ausschließlich nicht regionale Lymphknotenmetastasen aufweisen, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Für Patienten, die Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und keine viszerale Metastasen aufweisen, zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientengruppe nicht belegt.

Für Patienten mit viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Darolutamid + Docetaxel + ADT. Es ergibt sich für diese Patientengruppe jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT.

Bei den Vorteilen hinsichtlich der SUEs und schweren UEs ist zu berücksichtigen, dass diese ggf. auf einer Mischung aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [17].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist / sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatische skelettale Ereignisse

Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wird als schwerwiegend / schwer angesehen. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Komponenten externe Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome, neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, Auftreten einer Rückenmarkskompression und tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Eingriffe wegen Knochenmetastasen zusammensetzt. Diese Ereignisse haben belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten. Insgesamt ist der Endpunkt als schwer bzw. schwerwiegend anzusehen.

Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g)

Der Score für den stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) lag zu Studienbeginn bei ca. 41 % der Patienten bei 0 sowie bei ca. 35 % der Patienten bei 1 bis 3 (siehe Tabelle 9), dies entspricht keinem Schmerz oder einem milden Schmerz. Der pU legt keine Informationen dazu vor, welche Werte die Patienten nach Schmerzprogression aufwiesen. Im Hinblick auf die Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) zeigten die Patienten zu Studienbeginn im Mittel niedrige Werte (1,5 Punkte; siehe Tabelle 16), die sich im Studienverlauf kaum änderten. Insgesamt werden daher die beiden Endpunkte stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) und Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 48,9 HR: 0,68 [0,57; 0,80] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
symptomatische skelettale Ereignisse	n. e. vs. n. e. HR: 0,71 [0,54; 0,94] p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3)	16,6 vs. 13,6 HR: 0,85 [0,73; 0,98] p = 0,022	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g)	adjustierte Werte: 1,6 vs. 1,8 MD: -0,15 [-0,30; 0,00] p = 0,044 SMD: -0,11 [-0,22; 0,00] ^{d, e}	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (DRS-P Subskala des NFPSI-17)	keine geeigneten Auswertungen ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (TSE Subskala des NFPSI-17)	adjustierte Änderung: -0,6 vs. -0,8 MD: 0,18 [0,00; 0,36] p = 0,044 SMD: 0,11 [0,00; 0,23] ^e	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Endpunkt nicht erhoben ^g		

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUEs		
Ausmaß der Erkrankung		
nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen	k. A. ^h HR: 1,30 [0,54; 3,13] p = 0,551	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen	k. A. ^h HR: 1,04 [0,86; 1,25] p = 0,706	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen	k. A. ^h HR: 0,58 [0,39; 0,85] p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs		
Ausmaß der Erkrankung		
nur nicht regionale Lymphknotenmetastasen	k. A. ^h HR: 1,79 [0,85; 3,77] p = 0,120	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen	k. A. ^h HR: 1,01 [0,88; 1,18] p = 0,851	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen	k. A. ^h HR: 0,71 [0,52; 0,98] p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,0 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,96 [0,74; 1,24] p = 0,759	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,64 [1,58; 13,62] HR: 0,22 [0,07; 0,63] ⁱ p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,75$, Risiko < 5 % höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Knochenschmerzen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,35 [0,15; 0,80] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypertonie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,81 [1,06; 3,09] HR: 0,55 [0,32; 0,94] ⁱ p = 0,027 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen bzw. unteren Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o bzw. KI_u)</p> <p>c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>f. keine geeigneten Auswertungen vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>g. kein Endpunkt dieser Kategorie erhoben (siehe Abschnitt I 4.1)</p> <p>h. Für das Safety-Update liegen keine Daten zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor.</p> <p>i. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; DRS-P: Disease related Symptoms-Physical; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; NFPSI-17: National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TSE: Treatment Side Effects; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ symptomatische skelettale Ereignisse: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ausmaß der Erkrankung (Viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ schwere UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ausmaß der Erkrankung (Viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Knochenschmerzen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Hypertonie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben.	
ADT: Androgendeprivationstherapie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich überwiegend positive und nur wenige negative Effekte von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT. Nur beim Gesamtüberleben beziehen sich die beobachteten Effekte auf den gesamten Beobachtungszeitraum. Für die Morbidität und die Nebenwirkungen beziehen sie sich hingegen ausschließlich auf den verkürzten Zeitraum (Nebenwirkungen: bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation; Morbidität: bis 1 Jahr nach Abbruch der Studienmedikation).

Als positiver Effekt ist für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich zu Docetaxel + ADT festzustellen. Darüber hinaus zeigt sich 1 Anhaltspunkt für einen weiteren positiven Effekt in

der Kategorie der schwerwiegenden / schweren Symptome / Folgekomplikationen mit dem Ausmaß gering. Bei den schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte. Es ist allerdings fraglich, ob der positive Effekt für den Endpunkt Knochenschmerzen (schwere UEs) tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen ist oder nicht eher die Symptome der Erkrankung abbildet. Eine klare Abgrenzung ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht möglich. Vorteile in den Gesamtraten der SUEs und schweren UEs zeigen sich lediglich bei Patienten mit viszeralen Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen. Bei den Vorteilen hinsichtlich der SUEs und schweren UEs ist zu berücksichtigen, dass diese ggf. auf einer Mischung aus Nebenwirkungen und Symptomen bzw. Folgekomplikationen der Erkrankung beruhen. Dem gegenüber stehen 2 Anhaltspunkte für negative Effekte mit beträchtlichem bzw. geringem Ausmaß in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Endpunkte erhoben. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dies sowie die negativen Effekte bei den Nebenwirkungen die positiven Effekte infrage stellen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mHSPC einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Darolutamid + Docetaxel + ADT gegenüber Docetaxel + ADT.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + Docetaxel + ADT im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Darolutamid + Docetaxel + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Männer mit mHSPC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Apalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Enzalutamid^c oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon^c (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC) oder ▪ die konventionelle ADT^b in Kombination mit Docetaxel^c mit oder ohne Prednison oder Prednisolon 	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Bei der Bestimmung der vorliegenden zweckmäßigen Vergleichstherapie wird davon ausgegangen, dass es sich um die erste Therapielinie im metastasierten Stadium handelt.</p> <p>b. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>c. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten hinsichtlich etwaiger Komorbiditäten und dem Allgemeinzustand eine Kombinationstherapie – zusätzliche Therapie zur konventionellen ADT – regelhaft infrage kommt.</p> <p>d. In die Studie ARASENS wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von ≤ 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; GnRH: Gonadotropin-freisetzendes-Hormon; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bayer. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer; study 17777; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2022.
3. Bayer. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer; study 17777; Safety Update Darolutamide (BAY 1841788), Stand: 13.10. [unveröffentlicht]. 2022.
4. Bayer. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer; study 17777; Zusatzsauswertungen, Stand: 02.02. [unveröffentlicht]. 2023.
5. Bayer. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer [online]. [Zugriff: 03.05.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002590-38.
6. Bayer. ODM-201 in Addition to Standard ADT and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer (ARASENS) [online]. 2023 [Zugriff: 03.05.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799602>.
7. Smith MR, Hussain M, Saad F et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2022; 386(12): 1132-1142. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2119115>.
8. Bayer. NUBEQA 300 mg Filmtabletten [online]. 2023 [Zugriff: 28.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Sanofi. TAXOTERE 20 mg/1 ml, TAXOTERE 80 mg/4 ml, TAXOTERE 160 mg/8 ml [online]. 2022 [Zugriff: 23.05.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 6.2 [online]. 2021 [Zugriff: 28.03.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-022OLI_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf.

11. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN et al. EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer [online]. 2023 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://d56bochluxgnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2023_2023-03-27-131655_pdv.pdf.
12. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 06.04.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=C0AD1FFD72704D634D2CCAB8B61EA44F.internet061?_blob=publicationFile.
13. Victorson DE, Beaumont JL, Rosenbloom SK et al. Efficient assessment of the most important symptoms in advanced prostate cancer: the NCCN/FACT-P Symptom Index. *Psychooncology* 2011; 20(9): 977-983. <https://dx.doi.org/10.1002/pon.1817>.
14. Beaumont JL, Butt Z, Li R et al. Meaningful differences and validity for the NCCN/FACT-P Symptom Index: An analysis of the ALSYMPCA data. *Cancer* 2019; 125(11): 1877-1885. <https://dx.doi.org/10.1002/cncr.31973>.
15. Facit.org. NFPSI-17; National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate Cancer Symptom Index - 17 Item Version [online]. [Zugriff: 02.05.2023]. URL: <https://www.facit.org/measures/NFPSI-17>.
16. Cella D. National Comprehensive Cancer Network Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate Symptom Index (NFPSI-17) [online]. 2023 [Zugriff: 02.05.2023]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/national-comprehensive-cancer-network-functional-assessment-of-cancer-therapy-prostate-symptom-index>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Darolutamid

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
darolutamide OR ODM-201

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
darolutamide* OR ODM-201 OR ODM201 OR (ODM 201)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
darolutamide OR ODM-201 OR ODM201 OR ODM 201

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang B.1 Mortalität

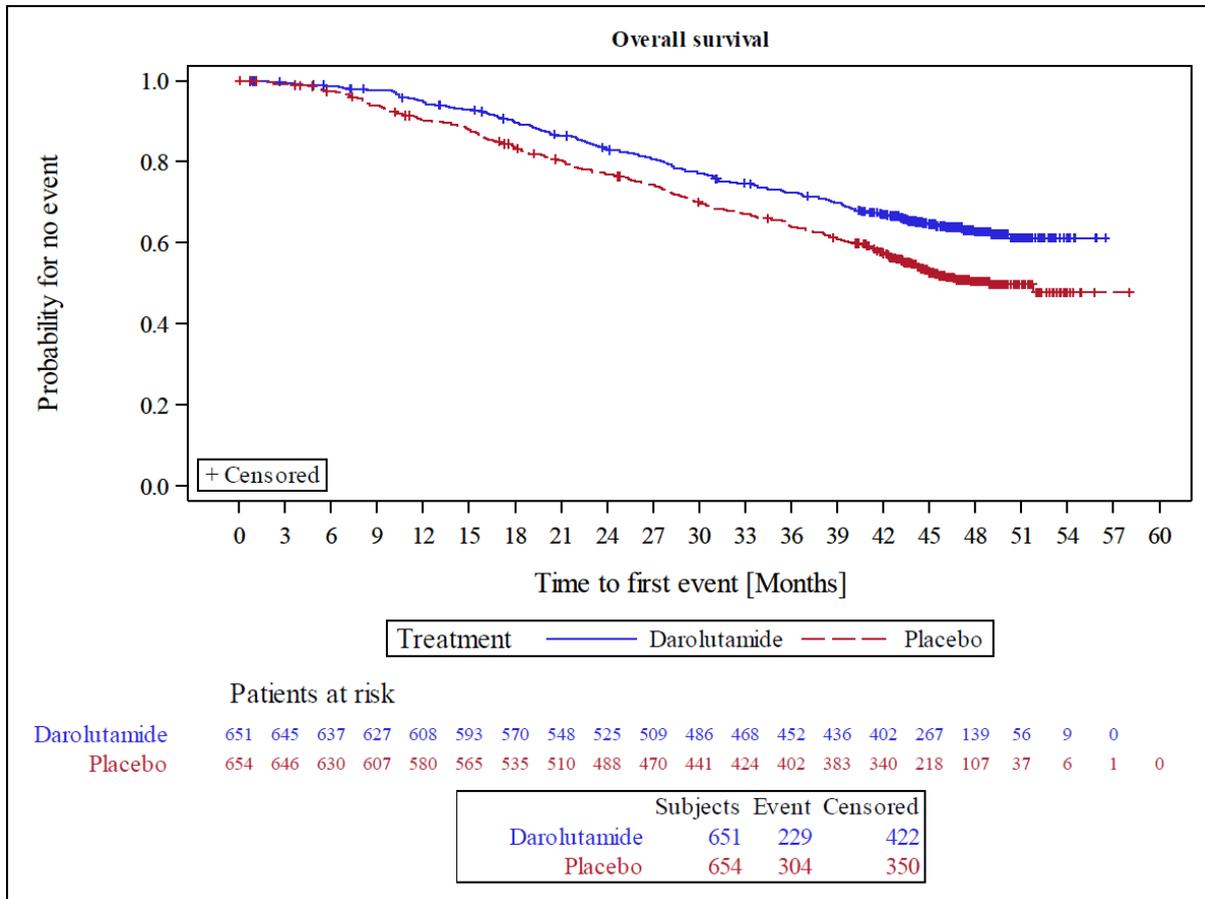


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25.10.2021)

I Anhang B.2 Morbidität

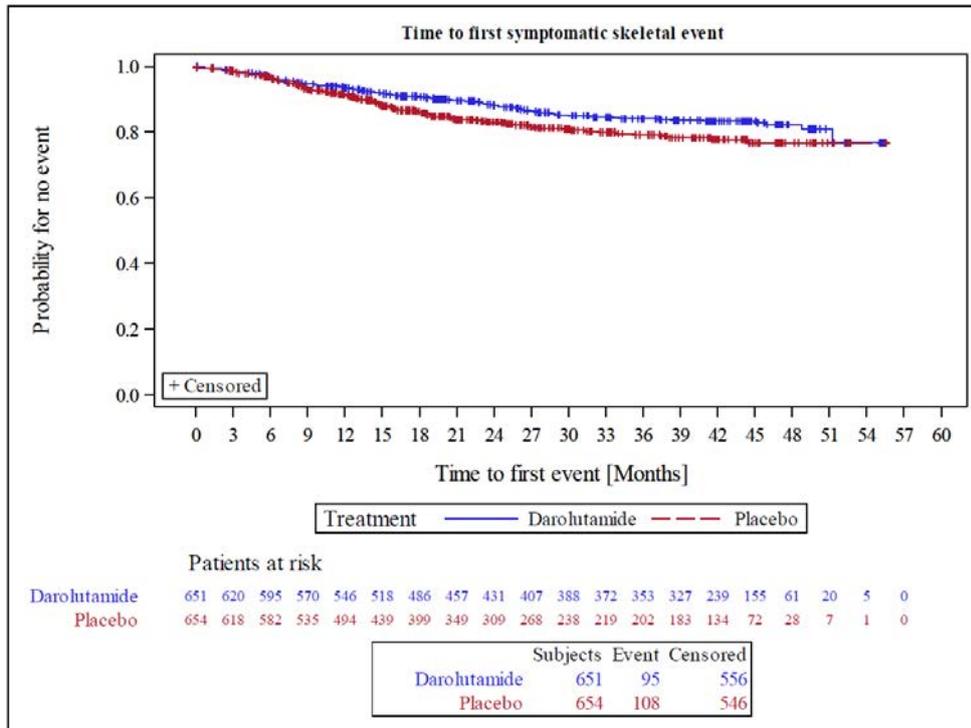


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse (Datenschnitt: 25.10.2021)

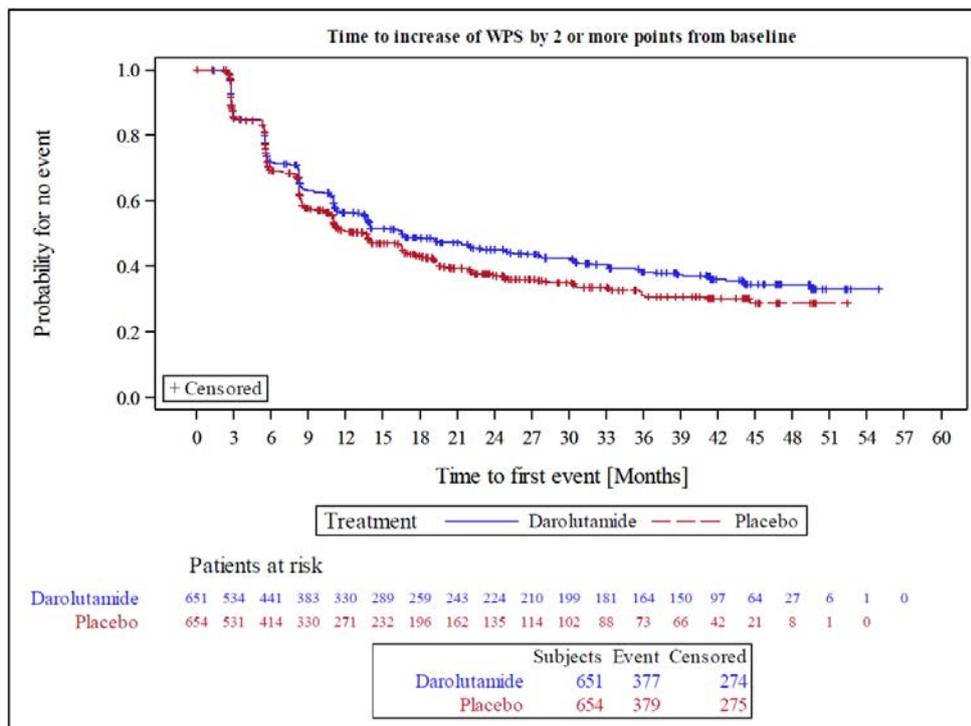


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3; erstmalige Verschlechterung um ≥ 2 Punkte; Datenschnitt: 25.10.2021)

I Anhang B.3 Nebenwirkungen

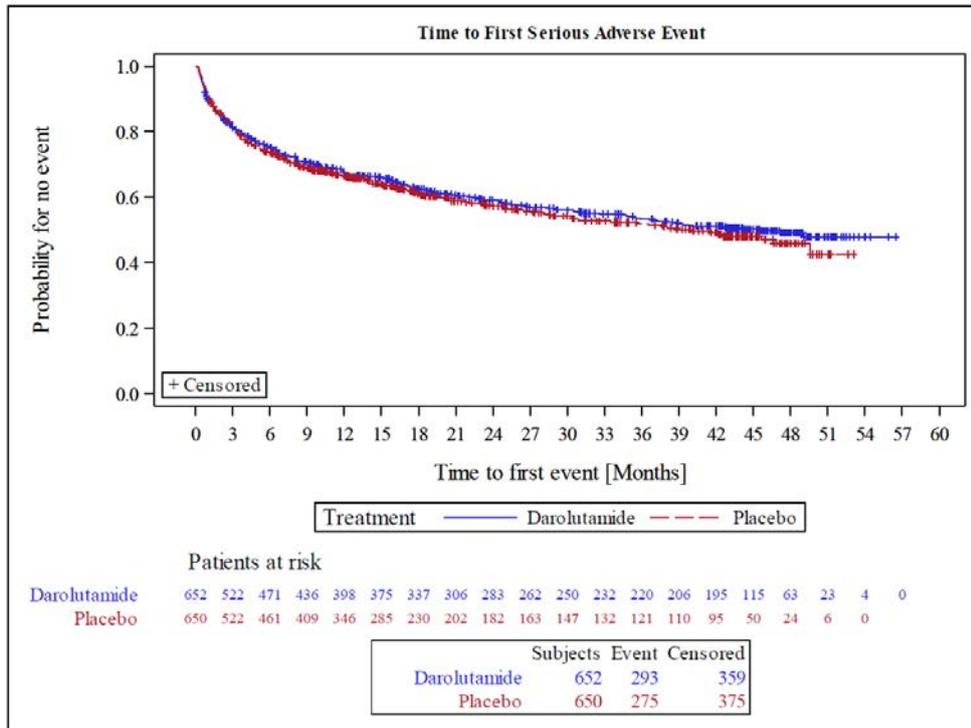


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

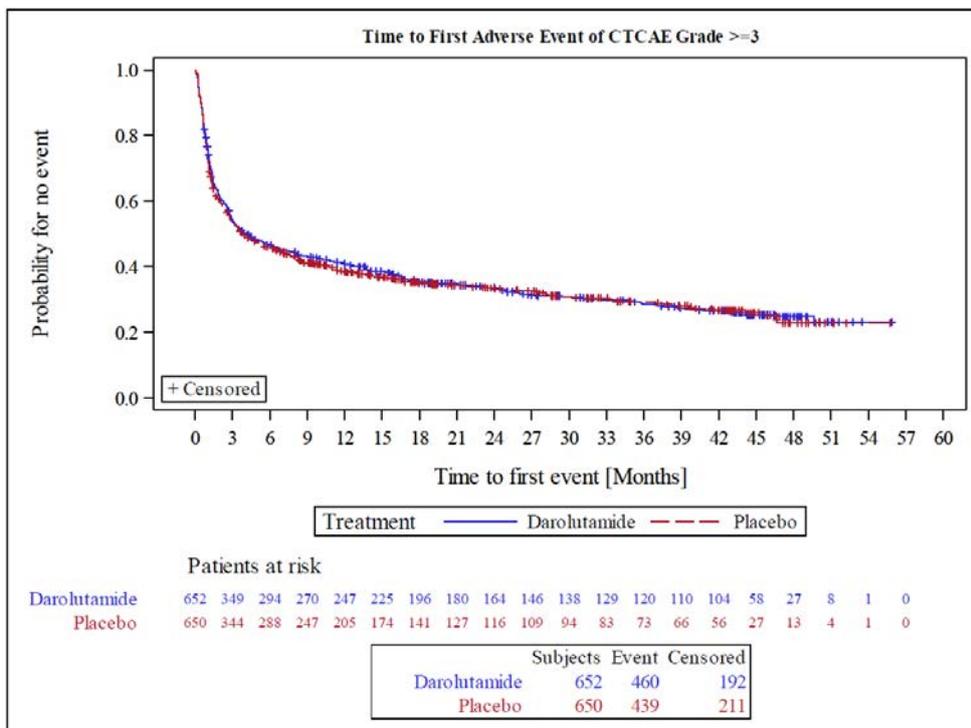


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

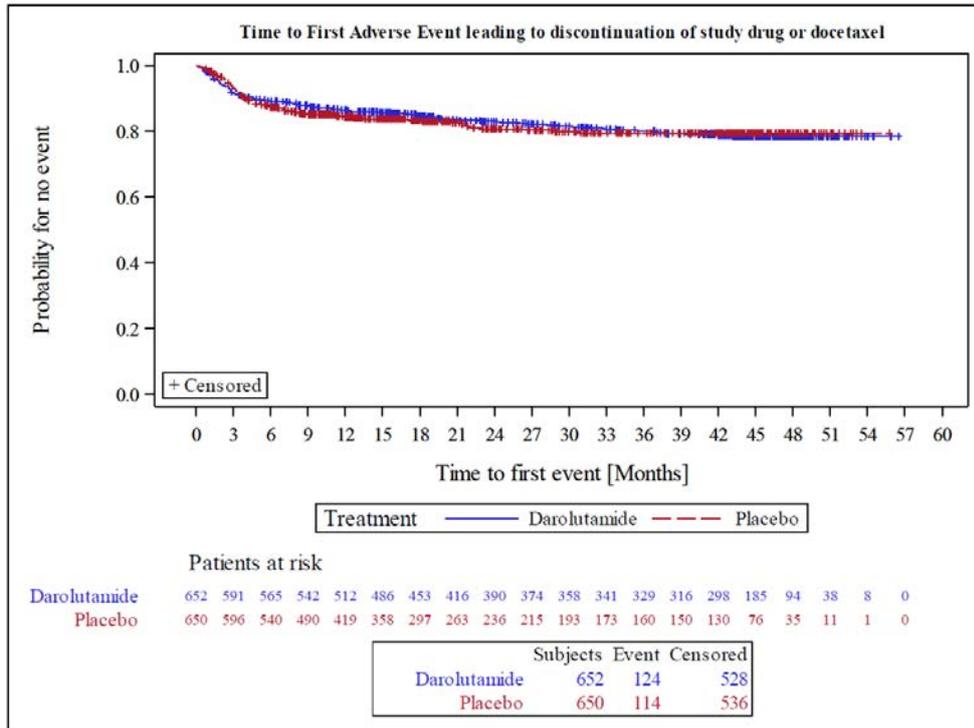


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

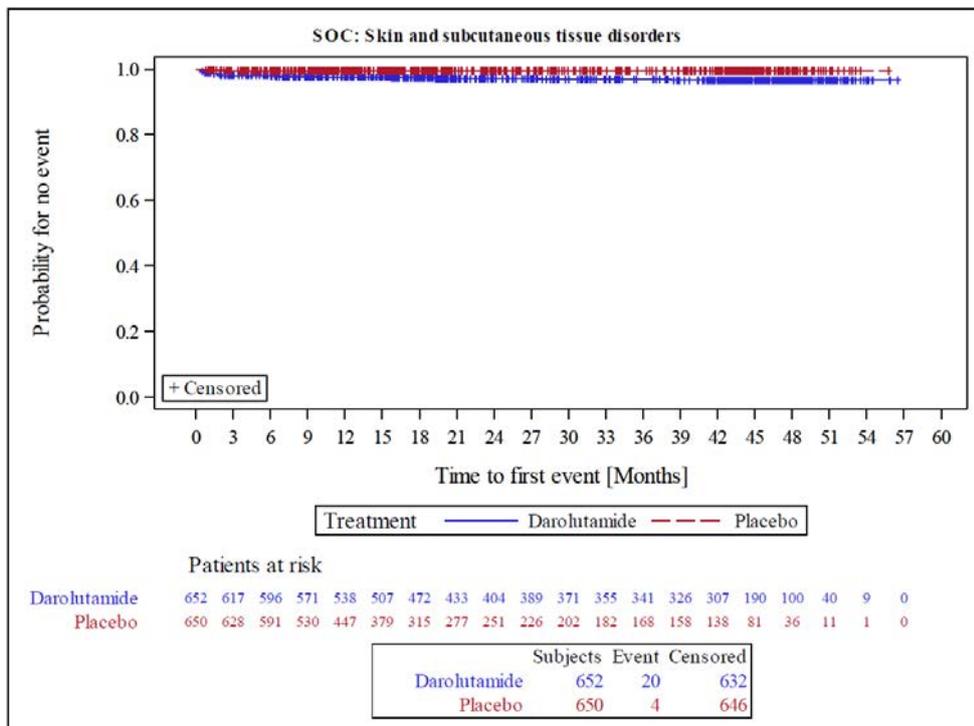


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, schwere UEs; Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

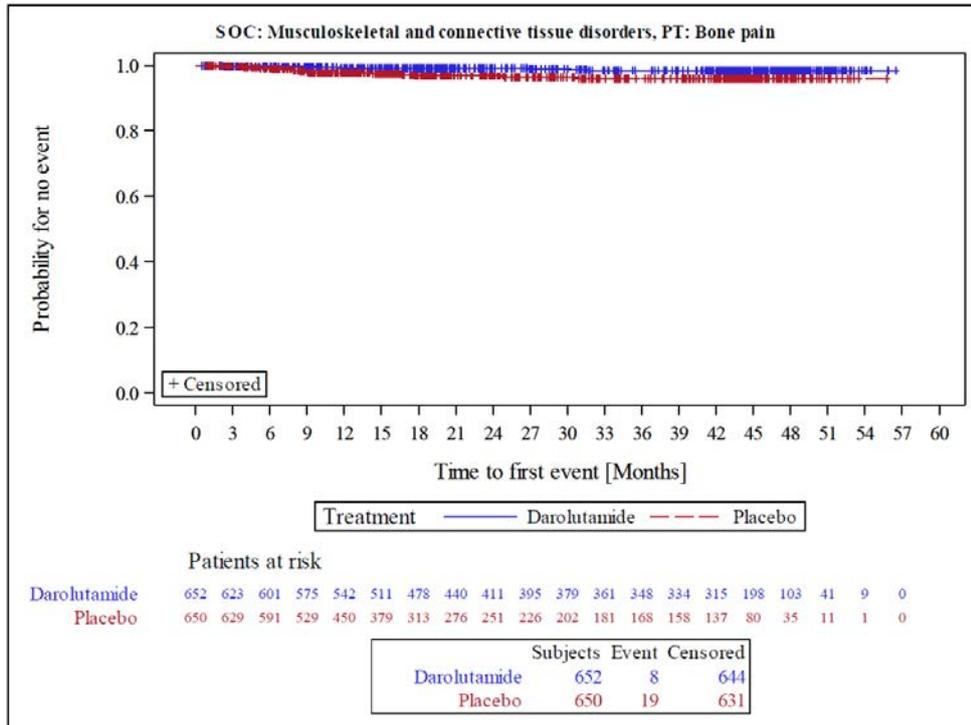


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Knochenschmerzen (PT, schwere UEs; (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

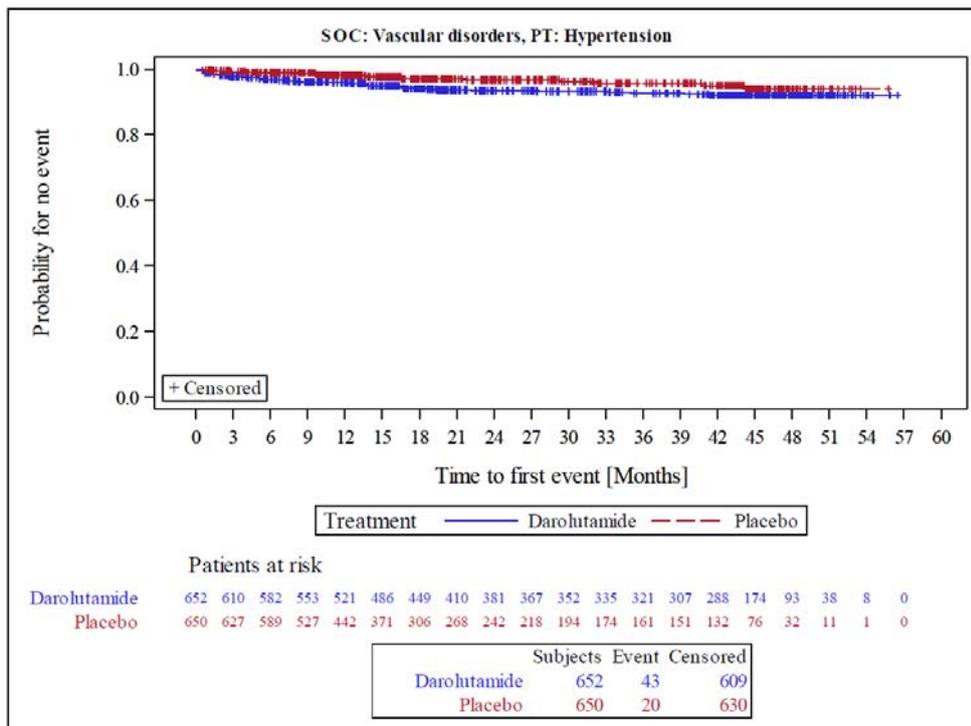


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs; (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

I Anhang B.4 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen

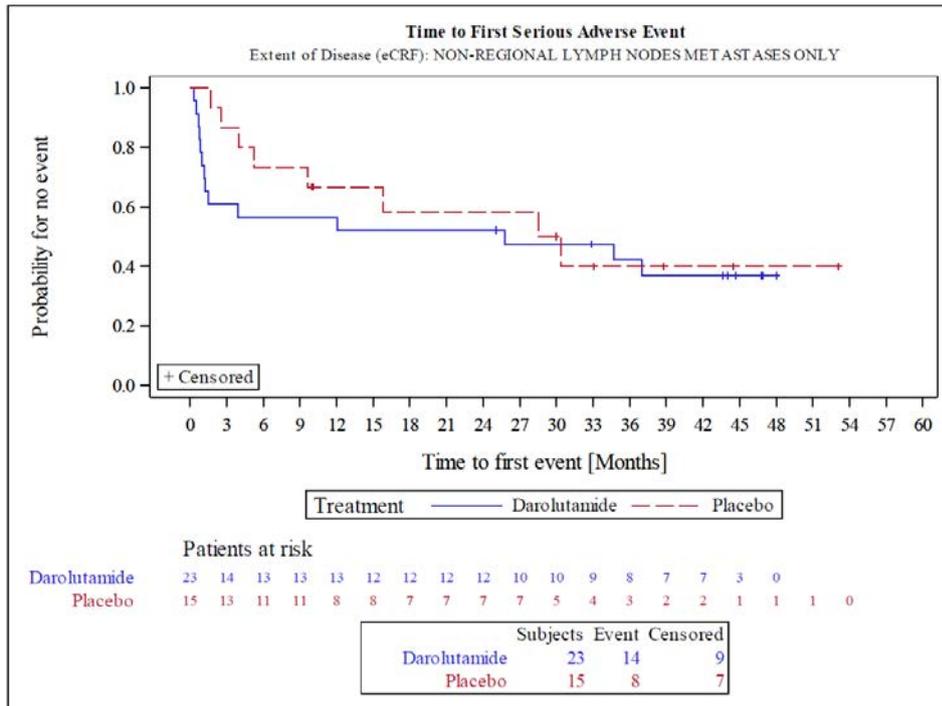


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten mit nur nicht regionalen Lymphknotenmetastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

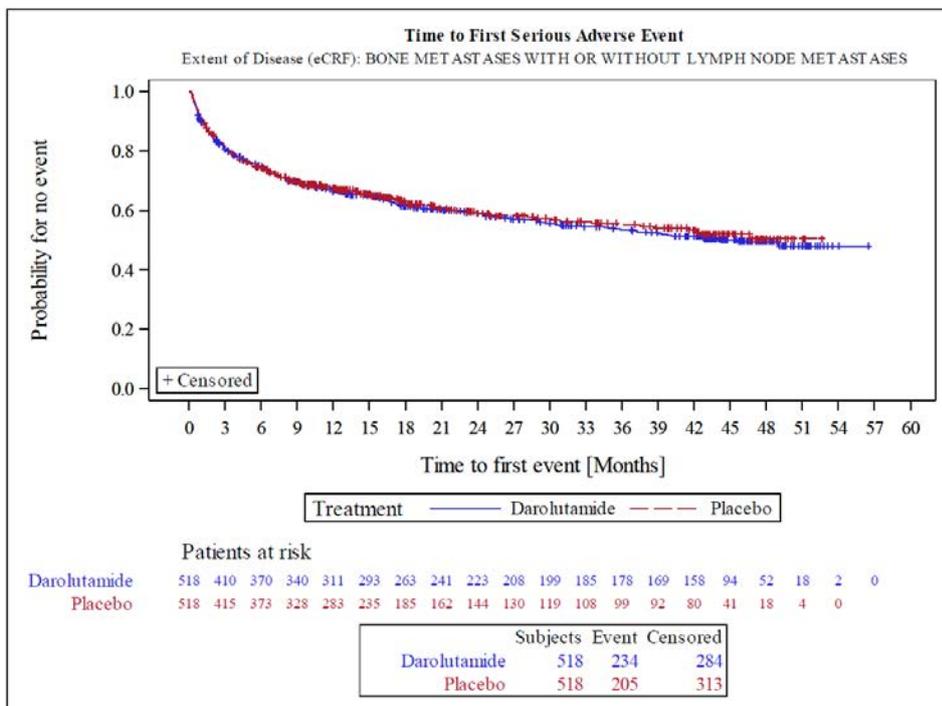


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten mit Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

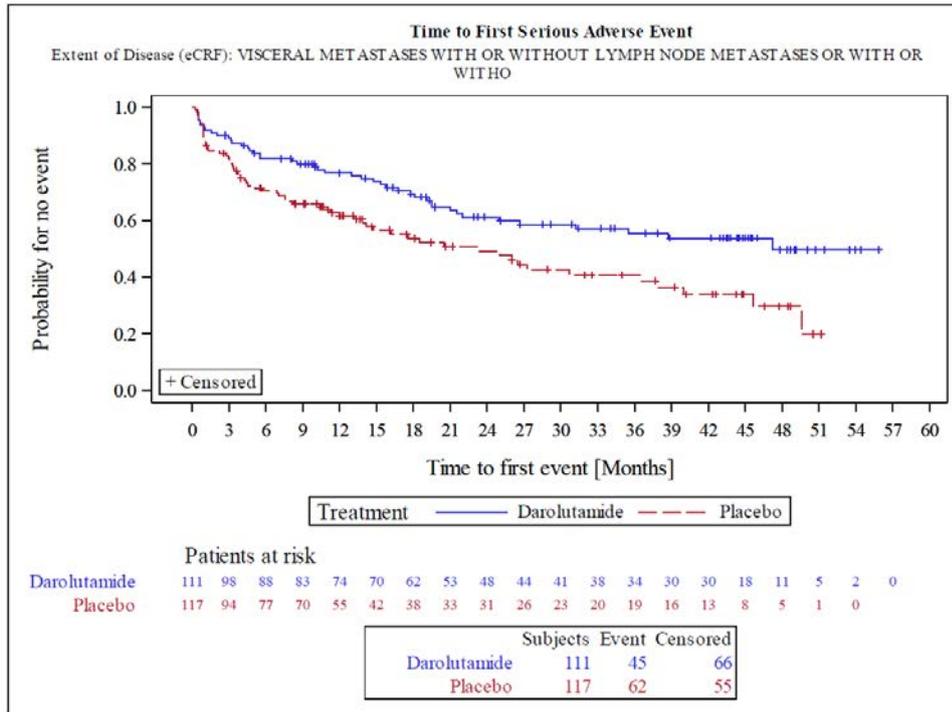


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs bei Patienten mit viszeralen Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

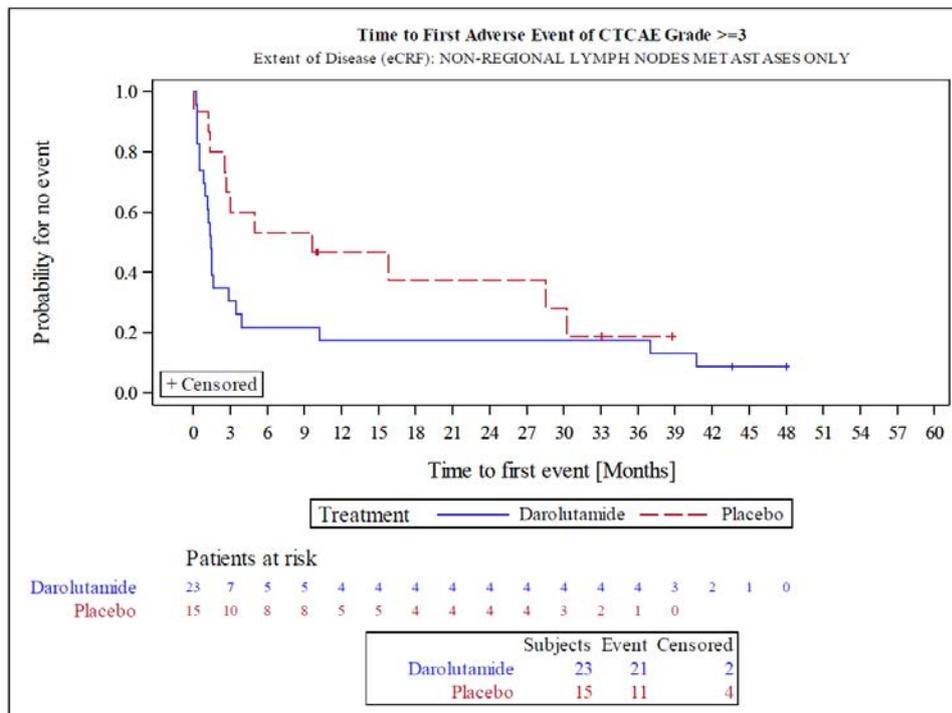


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Patienten mit nur nicht regionalen Lymphknotenmetastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

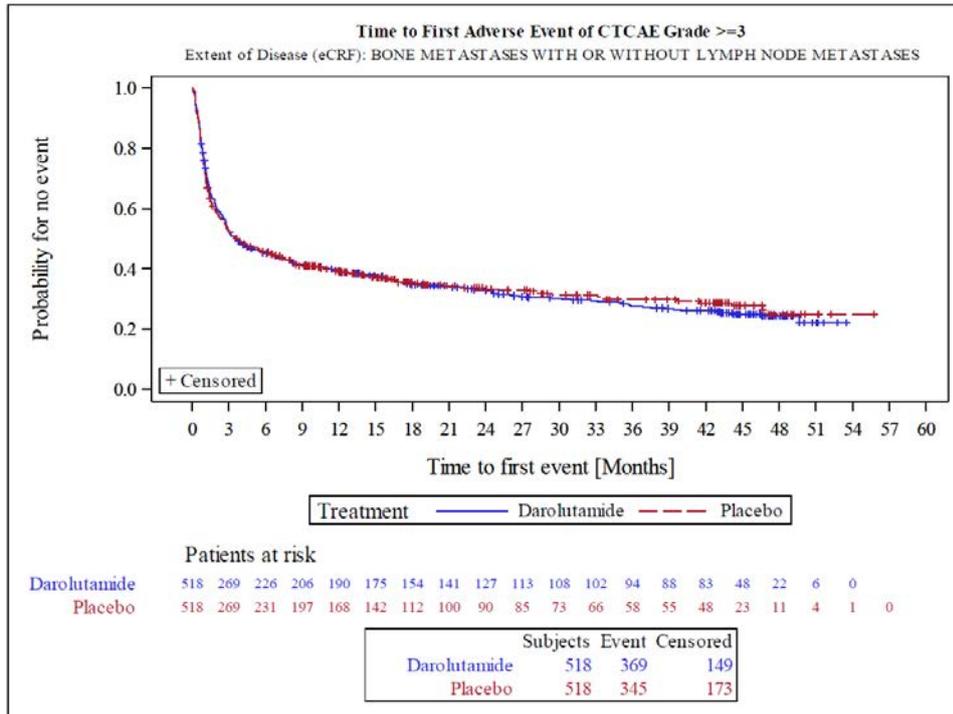


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Patienten mit Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen und ohne viszerale Metastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

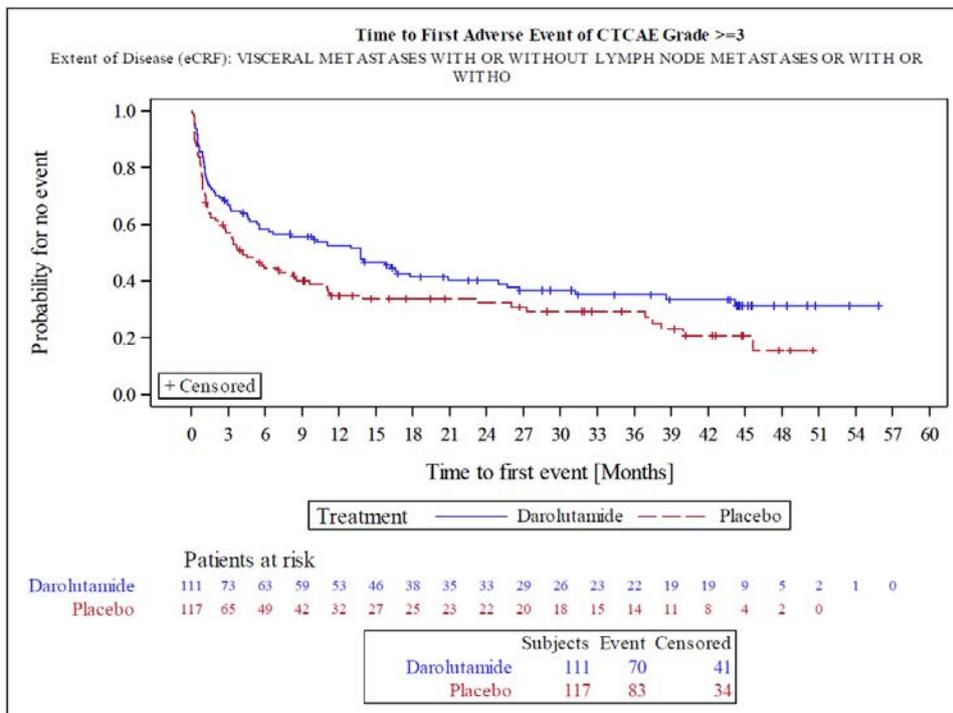


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) bei Patienten mit viszeralen Metastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen oder mit oder ohne Knochenmetastasen (Datenschnitt: 25.10.2021 [Safety-Update])

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 2 der Patienten in mindestens 1 Studienarm auftraten.

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
ARASENS		
Gesamtrate UEs^c	649 (99,5)	643 (98,9)
Blood and lymphatic system disorders	274 (42,0)	267 (41,1)
Anaemia	185 (28,4)	164 (25,2)
Febrile neutropenia	51 (7,8)	48 (7,4)
Leukopenia	26 (4,0)	28 (4,3)
Neutropenia	68 (10,4)	76 (11,7)
Cardiac disorders	85 (13,0)	92 (14,2)
Palpitations	5 (0,8)	12 (1,8)
Sinus tachycardia	10 (1,5)	10 (1,5)
Tachycardia	9 (1,4)	10 (1,5)
Ear and labyrinth disorders	32 (4,9)	29 (4,5)
Tinnitus	6 (0,9)	12 (1,8)
Vertigo	11 (1,7)	7 (1,1)
Eye disorders	105 (16,1)	98 (15,1)
Cataract	19 (2,9)	6 (0,9)
Dry eye	20 (3,1)	13 (2,0)
Lacrimation increased	38 (5,8)	43 (6,6)
Gastrointestinal disorders	408 (62,6)	412 (63,4)
Abdominal distension	13 (2,0)	11 (1,7)
Abdominal pain	38 (5,8)	37 (5,7)
Abdominal pain lower	3 (0,5)	13 (2,0)
Abdominal pain upper	20 (3,1)	15 (2,3)
Constipation	149 (22,9)	131 (20,2)
Dental caries	10 (1,5)	13 (2,0)
Diarrhoea	169 (25,9)	157 (24,2)
Dry mouth	20 (3,1)	15 (2,3)
Dyspepsia	23 (3,5)	25 (3,8)
Gastritis	12 (1,8)	7 (1,1)
Gastrooesophageal reflux disease	26 (4,0)	25 (3,8)
Haemorrhoids	13 (2,0)	10 (1,5)
Mouth ulceration	11 (1,7)	10 (1,5)
Nausea	117 (17,9)	133 (20,5)
Oral pain	13 (2,0)	6 (0,9)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
Proctalgia	10 (1,5)	5 (0,8)
Stomatitis	66 (10,1)	57 (8,8)
Toothache	18 (2,8)	15 (2,3)
Vomiting	53 (8,1)	58 (8,9)
General disorders and administration site conditions	465 (71,3)	462 (71,1)
Asthenia	72 (11,0)	65 (10,0)
Chest discomfort	8 (1,2)	10 (1,5)
Chest pain	18 (2,8)	23 (3,5)
Chills	13 (2,0)	11 (1,7)
Face oedema	21 (3,2)	9 (1,4)
Fatigue	221 (33,9)	216 (33,2)
Gait disturbance	5 (0,8)	13 (2,0)
Influenza like illness	26 (4,0)	21 (3,2)
Injection site reaction	11 (1,7)	7 (1,1)
Malaise	57 (8,7)	67 (10,3)
Mucosal inflammation	14 (2,1)	21 (3,2)
Oedema	11 (1,7)	12 (1,8)
Oedema peripheral	175 (26,8)	170 (26,2)
Pain	33 (5,1)	42 (6,5)
Peripheral swelling	23 (3,5)	14 (2,2)
Pyrexia	87 (13,3)	91 (14,0)
Hepatobiliary disorders	29 (4,4)	32 (4,9)
Hepatic function abnormal	10 (1,5)	16 (2,5)
Immune system disorders	27 (4,1)	9 (1,4)
Hypersensitivity	12 (1,8)	6 (0,9)
Infections and infestations	324 (49,7)	311 (47,8)
Bronchitis	22 (3,4)	13 (2,0)
Cellulitis	5 (0,8)	13 (2,0)
Conjunctivitis	16 (2,5)	18 (2,8)
Herpes zoster	15 (2,3)	20 (3,1)
Influenza	20 (3,1)	9 (1,4)
Nasopharyngitis	47 (7,2)	46 (7,1)
Pharyngitis	8 (1,2)	13 (2,0)
Pneumonia	32 (4,9)	40 (6,2)
Sinusitis	11 (1,7)	8 (1,2)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
Upper respiratory tract infection	55 (8,4)	47 (7,2)
Urinary tract infection	61 (9,4)	67 (10,3)
Injury, poisoning and procedural complications	132 (20,2)	105 (16,2)
Contusion	12 (1,8)	13 (2,0)
Fall	44 (6,7)	32 (4,9)
Rib fracture	15 (2,3)	5 (0,8)
Investigations	382 (58,6)	358 (55,1)
Alanine aminotransferase increased	103 (15,8)	84 (12,9)
Aspartate aminotransferase increased	91 (14,0)	68 (10,5)
Blood alkaline phosphatase increased	45 (6,9)	43 (6,6)
Blood bilirubin increased	32 (4,9)	19 (2,9)
Blood cholesterol increased	14 (2,1)	7 (1,1)
Blood creatinine increased	25 (3,8)	28 (4,3)
Blood glucose increased	5 (0,8)	12 (1,8)
Blood lactate dehydrogenase increased	13 (2,0)	19 (2,9)
Gamma-glutamyltransferase increased	13 (2,0)	8 (1,2)
Lymphocyte count decreased	22 (3,4)	19 (2,9)
Neutrophil count decreased	171 (26,2)	155 (23,8)
Neutrophil count increased	13 (2,0)	8 (1,2)
Platelet count decreased	32 (4,9)	21 (3,2)
Weight decreased	24 (3,7)	36 (5,5)
Weight increased	116 (17,8)	105 (16,2)
White blood cell count decreased	155 (23,8)	143 (22,0)
White blood cell count increased	13 (2,0)	14 (2,2)
Metabolism and nutrition disorders	276 (42,3)	223 (34,3)
Decreased appetite	121 (18,6)	86 (13,2)
Dehydration	14 (2,1)	21 (3,2)
Diabetes mellitus	16 (2,5)	16 (2,5)
Hypercalcaemia	10 (1,5)	6 (0,9)
Hyperglycaemia	76 (11,7)	62 (9,5)
Hyperkalaemia	12 (1,8)	16 (2,5)
Hypertriglyceridaemia	20 (3,1)	20 (3,1)
Hyperuricaemia	14 (2,1)	5 (0,8)
Hypoalbuminaemia	14 (2,1)	16 (2,5)
Hypocalcaemia	23 (3,5)	15 (2,3)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
	Hypokalaemia	31 (4,8)
Hyponatraemia	23 (3,5)	15 (2,3)
Vitamin D deficiency	11 (1,7)	0 (0,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	424 (65,0)	407 (62,6)
Arthralgia	182 (27,9)	176 (27,1)
Arthritis	11 (1,7)	9 (1,4)
Back pain	127 (19,5)	122 (18,8)
Bone pain	81 (12,4)	85 (13,1)
Flank pain	10 (1,5)	5 (0,8)
Groin pain	10 (1,5)	9 (1,4)
Muscle spasms	28 (4,3)	19 (2,9)
Muscular weakness	52 (8,0)	51 (7,8)
Musculoskeletal chest pain	18 (2,8)	15 (2,3)
Musculoskeletal pain	20 (3,1)	13 (2,0)
Musculoskeletal stiffness	12 (1,8)	6 (0,9)
Myalgia	74 (11,3)	65 (10,0)
Neck pain	8 (1,2)	23 (3,5)
Osteoporosis	16 (2,5)	7 (1,1)
Pain in extremity	102 (15,6)	78 (12,0)
Spinal pain	11 (1,7)	17 (2,6)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	50 (7,7)	39 (6,0)
Tumour pain	11 (1,7)	10 (1,5)
Nervous system disorders	347 (53,2)	345 (53,1)
Dizziness	60 (9,2)	52 (8,0)
Dysgeusia	71 (10,9)	80 (12,3)
Headache	56 (8,6)	50 (7,7)
Hypoaesthesia	37 (5,7)	29 (4,5)
Memory impairment	10 (1,5)	6 (0,9)
Neuropathy peripheral	77 (11,8)	68 (10,5)
Paraesthesia	42 (6,4)	55 (8,5)
Peripheral sensory neuropathy	65 (10,0)	68 (10,5)
Polyneuropathy	9 (1,4)	11 (1,7)
Spinal cord compression	4 (0,6)	10 (1,5)
Syncope	13 (2,0)	12 (1,8)
Taste disorder	28 (4,3)	23 (3,5)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
Psychiatric disorders	120 (18,4)	127 (19,5)
Anxiety	18 (2,8)	17 (2,6)
Depression	20 (3,1)	22 (3,4)
Insomnia	77 (11,8)	81 (12,5)
Renal and urinary disorders	191 (29,3)	178 (27,4)
Acute kidney injury	10 (1,5)	11 (1,7)
Dysuria	30 (4,6)	25 (3,8)
Haematuria	58 (8,9)	39 (6,0)
Micturition urgency	11 (1,7)	9 (1,4)
Nephrolithiasis	10 (1,5)	4 (0,6)
Nocturia	21 (3,2)	25 (3,8)
Pollakiuria	29 (4,4)	41 (6,3)
Proteinuria	16 (2,5)	5 (0,8)
Urinary incontinence	18 (2,8)	13 (2,0)
Urinary retention	16 (2,5)	28 (4,3)
Urinary tract obstruction	11 (1,7)	3 (0,5)
Reproductive system and breast disorders	68 (10,4)	57 (8,8)
Erectile dysfunction	12 (1,8)	11 (1,7)
Gynaecomastia	17 (2,6)	10 (1,5)
Pelvic pain	13 (2,0)	20 (3,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	233 (35,7)	229 (35,2)
Cough	86 (13,2)	73 (11,2)
Dysphonia	13 (2,0)	13 (2,0)
Dyspnoea	62 (9,5)	72 (11,1)
Dyspnoea exertional	14 (2,1)	13 (2,0)
Epistaxis	38 (5,8)	34 (5,2)
Hiccups	8 (1,2)	12 (1,8)
Nasal congestion	11 (1,7)	6 (0,9)
Oropharyngeal pain	17 (2,6)	15 (2,3)
Pleural effusion	6 (0,9)	14 (2,2)
Productive cough	12 (1,8)	18 (2,8)
Rhinorrhoea	12 (1,8)	11 (1,7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	422 (64,7)	398 (61,2)
Alopecia	266 (40,8)	264 (40,6)
Dermatitis	10 (1,5)	5 (0,8)

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
	Dry skin	48 (7,4)
Eczema	14 (2,1)	5 (0,8)
Erythema	21 (3,2)	20 (3,1)
Hyperhidrosis	17 (2,6)	7 (1,1)
Nail discolouration	50 (7,7)	52 (8,0)
Nail disorder	14 (2,1)	20 (3,1)
Nail ridging	16 (2,5)	19 (2,9)
Nail toxicity	10 (1,5)	7 (1,1)
Onycholysis	12 (1,8)	6 (0,9)
Onychomadesis	17 (2,6)	12 (1,8)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	16 (2,5)	18 (2,8)
Pruritus	45 (6,9)	52 (8,0)
Rash	52 (8,0)	46 (7,1)
Rash maculo-papular	23 (3,5)	19 (2,9)
Skin exfoliation	10 (1,5)	5 (0,8)
Surgical and medical procedures	13 (2,0)	6 (0,9)
Vascular disorders	247 (37,9)	235 (36,2)
Flushing	17 (2,6)	24 (3,7)
Hot flush	127 (19,5)	122 (18,8)
Hypertension	85 (13,0)	61 (9,4)
Hypotension	22 (3,4)	25 (3,8)
Phlebitis	17 (2,6)	15 (2,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen c. basierend auf dem Safety-Update; beinhalten auch Ereignisse, die der pU als erkrankungsbezogen definiert hat ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
ARASENS		
Gesamtrate SUEs^c	293 (44,9)	275 (42,3)
Blood and lymphatic system disorders	63 (9,7)	59 (9,1)
Febrile neutropenia	40 (6,1)	39 (6,0)
Neutropenia	12 (1,8)	14 (2,2)
Cardiac disorders	22 (3,4)	22 (3,4)
Gastrointestinal disorders	22 (3,4)	22 (3,4)
General disorders and administration site conditions	23 (3,5)	30 (4,6)
Pyrexia	9 (1,4)	15 (2,3)
Infections and infestations	75 (11,5)	61 (9,4)
Pneumonia	16 (2,5)	21 (3,2)
Injury, poisoning and procedural complications	19 (2,9)	13 (2,0)
Investigations	29 (4,4)	26 (4,0)
Neutrophil count decreased	18 (2,8)	10 (1,5)
Metabolism and nutrition disorders	10 (1,5)	15 (2,3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	33 (5,1)	29 (4,5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	27 (4,1)	15 (2,3)
Nervous system disorders	24 (3,7)	26 (4,0)
Renal and urinary disorders	30 (4,6)	29 (4,5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (3,7)	24 (3,7)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.1 SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen c. basierend auf dem Safety-Update; beinhalten auch Ereignisse, die der pU als erkrankungsbezogen definiert hat ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
ARASENS		
Gesamtrate schwere UEs^c (CTCAE ≥ 3)	460 (70,6)	439 (67,5)
Blood and lymphatic system disorders	141 (21,6)	144 (22,2)
Anaemia	31 (4,8)	33 (5,1)
Febrile neutropenia	51 (7,8)	48 (7,4)
Leukopenia	15 (2,3)	19 (2,9)
Neutropenia	56 (8,6)	68 (10,5)
Cardiac disorders	21 (3,2)	20 (3,1)
Eye disorders	13 (2,0)	8 (1,2)
Gastrointestinal disorders	34 (5,2)	34 (5,2)
General disorders and administration site conditions	30 (4,6)	31 (4,8)
Fatigue	11 (1,7)	12 (1,8)
Infections and infestations	94 (14,4)	78 (12,0)
Pneumonia	21 (3,2)	22 (3,4)
Urinary tract infection	14 (2,1)	12 (1,8)
Injury, poisoning and procedural complications	18 (2,8)	20 (3,1)
Investigations	213 (32,7)	207 (31,8)
Alanine aminotransferase increased	18 (2,8)	11 (1,7)
Aspartate aminotransferase increased	18 (2,8)	7 (1,1)
Blood alkaline phosphatase increased	11 (1,7)	12 (1,8)
Neutrophil count decreased	152 (23,3)	140 (21,5)
Weight increased	14 (2,1)	8 (1,2)
White blood cell count decreased	110 (16,9)	97 (14,9)
Metabolism and nutrition disorders	56 (8,6)	68 (10,5)
Hyperglycaemia	18 (2,8)	24 (3,7)
Hyponatraemia	12 (1,8)	9 (1,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	51 (7,8)	55 (8,5)
Back pain	12 (1,8)	11 (1,7)
Bone pain	8 (1,2)	19 (2,9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	27 (4,1)	11 (1,7)
Nervous system disorders	42 (6,4)	33 (5,1)
Syncope	12 (1,8)	11 (1,7)
Renal and urinary disorders	34 (5,2)	33 (5,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (3,7)	31 (4,8)

Tabelle 23: Häufige schwere UEs^a (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
Skin and subcutaneous tissue disorders	20 (3,1)	4 (0,6)
Vascular disorders	52 (8,0)	28 (4,3)
Hypertension	43 (6,6)	20 (3,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen c. basierend auf dem Safety-Update; beinhalten auch Ereignisse, die der pU als erkrankungsbezogen definiert hat ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
ARASENS		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^{c, d}	124 (19,0)	114 (17,5)
Investigations	19 (2,9)	18 (2,8)
Alanine aminotransferase increased	8 (1,2)	3 (0,5)
Aspartate aminotransferase increased	7 (1,1)	4 (0,6)
Neutrophil count decreased	6 (0,9)	3 (0,5)
White blood cell count decreased	1 (0,2)	6 (0,9)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (0,3)	2 (0,3)
Weight increased	0 (0,0)	3 (0,5)

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
General disorders and administration site conditions	14 (2,1)	19 (2,9)
Fatigue	3 (0,5)	4 (0,6)
Malaise	3 (0,5)	4 (0,6)
Oedema peripheral	2 (0,3)	4 (0,6)
General physical health deterioration	2 (0,3)	1 (0,2)
Pain	2 (0,3)	1 (0,2)
Death	0 (0,0)	2 (0,3)
Pyrexia	2 (0,3)	0 (0,0)
Sudden death	0 (0,0)	2 (0,3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (2,0)	17 (2,6)
Bone pain	2 (0,3)	9 (1,4)
Arthralgia	3 (0,5)	2 (0,3)
Back pain	2 (0,3)	3 (0,5)
Muscular weakness	1 (0,2)	2 (0,3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (1,7)	17 (2,6)
Interstitial lung disease	2 (0,3)	5 (0,8)
Dyspnoea	1 (0,2)	4 (0,6)
Pneumonitis	2 (0,3)	2 (0,3)
Pulmonary embolism	1 (0,2)	3 (0,5)
Cough	2 (0,3)	0 (0,0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	16 (2,5)	9 (1,4)
Tumour pain	1 (0,2)	3 (0,5)
Cancer pain	2 (0,3)	1 (0,2)
Pancreatic carcinoma	2 (0,3)	0 (0,0)
Blood and lymphatic system disorders	11 (1,7)	13 (2,0)
Neutropenia	4 (0,6)	5 (0,8)
Febrile neutropenia	3 (0,5)	5 (0,8)
Anaemia	1 (0,2)	3 (0,5)
Nervous system disorders	11 (1,7)	13 (2,0)
Peripheral sensory neuropathy	4 (0,6)	1 (0,2)
Neuropathy peripheral	2 (0,3)	1 (0,2)
Spinal cord compression	1 (0,2)	2 (0,3)
Cerebrovascular accident	0 (0,0)	2 (0,3)

Tabelle 24: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Darolutamid + Docetaxel + ADT vs. Placebo + Docetaxel + ADT (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Darolutamid + Docetaxel + ADT N = 652	Placebo + Docetaxel + ADT N = 650
Infections and infestations	12 (1,8)	11 (1,7)
Pneumonia	3 (0,5)	5 (0,8)
COVID-19 pneumonia	4 (0,6)	1 (0,2)
Sepsis	0 (0,0)	2 (0,3)
Cardiac disorders	9 (1,4)	4 (0,6)
Acute myocardial infarction	2 (0,3)	0 (0,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (1,7)	1 (0,2)
Rash maculo-papular	3 (0,5)	0 (0,0)
Rash	2 (0,3)	0 (0,0)
Renal and urinary disorders	5 (0,8)	6 (0,9)
Acute kidney injury	2 (0,3)	1 (0,2)
Renal failure	0 (0,0)	3 (0,5)
Gastrointestinal disorders	4 (0,6)	6 (0,9)
Vomiting	0 (0,0)	2 (0,3)
Vascular disorders	4 (0,6)	4 (0,6)
Phlebitis	2 (0,3)	0 (0,0)
Hepatobiliary disorders	3 (0,5)	3 (0,5)
Hepatic function abnormal	2 (0,3)	0 (0,0)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0,5)	3 (0,5)
Dehydration	0 (0,0)	2 (0,3)
Eye disorders	1 (0,2)	2 (0,3)
Immune system disorders	2 (0,3)	1 (0,2)
Anaphylactic reaction	2 (0,3)	1 (0,2)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0,2)	2 (0,3)
Spinal compression fracture	0 (0,0)	2 (0,3)
Reproductive system and breast disorders	1 (0,2)	2 (0,3)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 2 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 G übernommen c. basierend auf dem Safety-Update; beinhalten auch Ereignisse, die der pU als erkrankungsbezogen definiert hat d. UEs, die zum Abbruch von Darolutamid bzw. Placebo oder Docetaxel führten.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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.

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 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.“

Teil II: Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.6
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten.....	II.6
II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung	II.6
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	II.7
II 2.1 Behandlungsdauer	II.7
II 2.2 Verbrauch.....	II.8
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.8
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.8
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.9
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.10
II 2.7 Versorgungsanteile	II.12
II 3 Literatur.....	II.13

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr	II.10

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
DRG	Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GnRH	Gonadotropin freisetzendes Hormon
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung Prostatakarzinom nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Darolutamid laut dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet bei erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie (ADT) indiziert [1].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein erheblicher Bedarf an Therapien, die das Überleben der Patienten mit HSPC über die derzeitig verfügbaren Behandlungsoptionen hinaus verlängern und das Fortschreiten der Krankheit verzögern. Dabei solle eine Therapie die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigen.

II 1.3 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU gibt eine Anzahl von 2590 bis 3640 Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an. Diese Anzahl entnimmt er dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20.08.2020 zu Apalutamid [2] und dem Beschluss des G-BA vom 19.11.2021 zu Enzalutamid [3] im gleichen Anwendungsgebiet. Sie basiert auf der im zugehörigen Dossier zu Apalutamid [4] angegebenen Spanne von 2586 bis 3637 Patienten.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

In den Tragenden Gründen zum Beschluss [7] weist der G-BA darauf hin, dass er zwar die Angaben aus dem Dossier zu Apalutamid [4] zugrunde legt, er allerdings insgesamt davon ausgeht, dass es sich dabei um eine Unterschätzung handelt. Dies entspricht der zugehörigen Dossierbewertung [5], in der die Unterschätzung wie folgt begründet wurde:

- In der Spanne sind Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr für eine Therapie infrage kommen.
- Aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums (6 Wochen nach Beginn der ADT) wurden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.

II 1.3.3 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU entnimmt der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 13.09.2022 für die Jahre 2010 bis 2019 die jeweilige Inzidenz, 1-Jahres-Prävalenz und 5-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms (Diagnosecode C61 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]) [6]. Die über diese Jahre gebildeten Mittelwerte zur Inzidenz (64 040 Patienten) und zu den Prävalenzen (1 Jahr: 62 201 Patienten; 5 Jahre: 279 930 Patienten) veranschlagt der pU jeweils für die Jahre 2023 bis 2027.

II 1.3.5 Anzahl der Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Darolutamid + Docetaxel + ADT	erwachsene Patienten mit mHSPC	2590–3640	Der pU entnimmt die Anzahl dem Beschluss des G-BA zu Apalutamid [2] und zu Enzalutamid [3] im gleichen Anwendungsgebiet. Der G-BA geht davon aus, dass es sich dabei um eine Unterschätzung handelt [7]. Dies wurde in der zugehörigen Dossierbewertung zu Apalutamid [5] wie folgt begründet: <ul style="list-style-type: none"> ▪ In der Spanne sind Patienten aus den Vorjahren mit einem mHSPC nicht berücksichtigt, die im Betrachtungsjahr für eine Therapie infrage kommen. ▪ Aufgrund des zu kurzen Betrachtungszeitraums (6 Wochen nach Beginn der ADT) wurden Patienten vernachlässigt, die erst nach diesem Zeitraum eine Metastasierung nach einer ADT entwickeln.
a. Angaben des pU ADT: Androgendeprivationstherapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die vom G-BA benannte zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit mHSPC ist

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

Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit Gonadotropin-freisetzendes-Hormon(GnRH)-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.

Für die konventionelle ADT weist der pU Kosten für die Monotherapien Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix sowie die Kosten für eine Orchiektomie aus. Es ist anzumerken, dass der pU keine Kosten für den Wirkstoff Relugolix berechnet, der nun ebenfalls als GnRH-Antagonist zur Verfügung steht.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,8-18].

Die Behandlung mit Docetaxel mit oder ohne Prednison oder Prednisolon ist auf eine Dauer von 6 Zyklen beschränkt [8]. Für alle anderen Wirkstoffe ist in den Fachinformationen [1,9-18] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert, sodass für diese in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU gibt an, dass die Orchiektomie ein 1-maliger stationärer Eingriff ist, bei dem entweder ein Hoden oder beide Hoden chirurgisch entfernt werden. Die Behandlungsdauer ermittelt der pU anhand von Angaben des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) zur mittleren Verweildauer der Diagnosis Related Group (DRG) M04B in Höhe von 3,6 Tagen [19]. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,8-18]. Dabei gelten für Degarelix die Angaben des pU je Folgejahr. Im 1. Behandlungsjahr liegt der Verbrauch aufgrund einer höheren Anfangsdosis höher [10].

Der Verbrauch von Docetaxel richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße von Männern gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [20] zugrunde.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Darolutamid, den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie den Kombinationsarzneimitteln geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2023 wieder. Bei Docetaxel wählt der pU mit der 80 mg Packung die wirtschaftlichste Alternative für seine Berechnungen aus. Es ist darauf hinzuweisen, dass Docetaxel in der Wirkstärke 160 mg eine zweckmäßigere Option darstellt, allerdings zu höheren Kosten als vom pU ausgewiesen.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Orchiektomie der DRG M04B basieren auf dem Bundesbasisfallwert für das Jahr 2022 [21]. Legt man den entsprechenden Wert für das Jahr 2023 zugrunde, ergibt sich ein höheres DRG-Entgelt zuzüglich eines Pflegentgeltes, welches der pU nicht veranschlagt. Des Weiteren ist zu beachten, dass sich je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden und der Verweildauer unterschiedliche Schweregrade der DRG innerhalb der Basis-DRG ergeben können, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und folglich zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf. Dies ist zu großen Teilen nachvollziehbar.

Für die medikamentöse ADT in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Bestimmung der Serum-Transaminasen [18]) an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Docetaxel setzt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € an und bezieht sich dabei auf die Tragenden Gründe zum Beschluss eines vorangegangenen Bewertungsverfahrens (Selpercatinib [22]). Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [23]. Es fallen außerdem

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. Blutbildkontrollen und 1-stündige Infusionen [8]) an, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten und – ausschließlich die Kombinationen mit Docetaxel betreffend – Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die angegebenen Arzneimittelkosten zu Darolutamid und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind im Fall einer medikamentösen ADT je Folgejahr plausibel. Im 1. Jahr kann die obere Grenze wegen der höheren Anfangsdosis von Degarelix höher liegen als vom pU angegeben.

Die Angaben des pU zu den Kosten der Orchiektomie der DRG M04B basieren auf dem Bundesbasisfallwert für das Jahr 2022 [21]. Legt man den entsprechenden Wert für das Jahr 2023 zugrunde, ergibt sich ein höheres DRG-Entgelt zuzüglich eines Pflagentgeltes, welches der pU nicht veranschlagt. Des Weiteren ist zu beachten, dass sich je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen, anderer patientenindividueller Kriterien wie Alter des Patienten, ggf. erfolgter Beatmungstunden und der Verweildauer unterschiedliche Schweregrade der DRG innerhalb der Basis-DRG ergeben können, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und folglich zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen.

Für Docetaxel und Abirateronacetat fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Docetaxel setzt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € an und bezieht sich dabei auf die Tragenden Gründe zum Beschluss eines vorangegangenen Bewertungsverfahrens (Selpercatinib [22]). Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [23].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Darolutamid + Docetaxel ± Prednisolon bzw. Prednison + ADT ^b	erwachsene Patienten mit mHSPC	45 213,33 + 4735,92 ± 39,21–42,84 + 1283,62 ^c – 3388,43 ^d	0	600	51 832,87– 53 980,52	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind im Fall einer medikamentösen ADT je Folgejahr plausibel. Im 1. Jahr kann die obere Grenze wegen der höheren Anfangsdosis von Degarelix höher liegen als vom pU angegeben. Die Angaben des pU zu den Kosten der Orchiektomie der DRG M04B basieren auf dem Bundesbasisfallwert für das Jahr 2022 [21]. Legt man den entsprechenden Wert für das Jahr 2023 zugrunde, ergibt sich ein höheres DRG-Entgelt zuzüglich eines Pflagentgeltes, welches der pU nicht veranschlagt. Des Weiteren ist zu beachten, dass sich unterschiedliche Schweregrade der DRG innerhalb der Basis-DRG ergeben können, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und folglich zu unterschiedlichen DRG-Erlösen führen. Für Docetaxel und Abirateronacetat fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Für Docetaxel setzt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € an und bezieht sich dabei auf die Tragenden Gründe zum Beschluss eines vorangegangenen Bewertungsverfahrens (Selpercatinib [22]). Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [23].
Apalutamid + ADT ^b		35 408,13 + 1283,62 ^c – 3388,43 ^d	0	0	36 691,75– 38 796,56	
Enzalutamid + ADT ^b		39 933,35 + 1283,62 ^c – 3388,43 ^d	0	0	41 216,97– 43 321,78	
Abirateronacetat + Prednisolon bzw. Prednison + ADT ^b	erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC	6212,17 + 47,71–52,12 + 1283,62 ^c – 3388,43 ^d	0	0	7543,50– 9652,72	
Docetaxel ± Prednisolon bzw. Prednison + ADT ^b	erwachsene Patienten mit mHSPC	4735,92 ± 39,21–42,84 + 1283,62 ^c – 3388,43 ^d	0	600	6619,54– 8767,19	

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU b. Für die konventionelle ADT zieht der pU die Monotherapien Buserelin, Goserelin, Leuprorelin, Triptorelin und Degarelix sowie eine Orchiektomie heran. Die Kosten für Relugolix sind nicht berücksichtigt. c. Die untere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zu Leuprorelin. d. Die obere Grenze der ADT ist die Kostenangabe zur Orchiektomie.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU benennt keine konkreten Versorgungsanteile für Darolutamid. Er erläutert, dass derzeit nicht davon auszugehen sei, dass Kontraindikationen und Therapieabbrüche einen Einfluss auf Versorgungsanteile haben werden. Laut pU kann es jedoch durch die den Kombinationspartner Docetaxel betreffenden Kontraindikationen zu Einschränkungen des Versorgungsanteils von Darolutamid kommen. Des Weiteren verweist der pU auf Aspekte, die Einfluss auf Patientenpräferenzen haben können.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bayer. NUBEQA 300 mg Filmtabletten; Stand der Information:Februar [online]. 2023 [Zugriff: 31.5.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostata- karzinom (mHSPC) [online]. 2020 [Zugriff: 24.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie) [online]. 2021 [Zugriff: 24.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf.
4. Janssen-Cilag. Apalutamid (Erleada); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 19.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/525/#dossier>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apalutamid (Prostatakarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-20_apalutamid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
6. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) [online]. 2020 [Zugriff: 20.04.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf.
8. Puren Pharma. Docetaxel Aurobindo 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand der Information: März [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

9. Janssen-Cilag International. Erleada 60 mg Filmtabletten; Stand der Information: Dezember [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
10. Ferring Arzneimittel. FIRMAGON 120 mg / FIRMAGON 80 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand der Information: März [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
11. Ratiopharm. Fachinformation Leuprolin-ratiopharm 11,25 mg Fertigspritze mit Implantat; Stand der Information: Mai [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Ipsen Pharma. Pamorelin LA 22,5 mg; Stand der Information: November [online]. 2021 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. acis Arzneimittel. Prednisolon acis 5 mg Tabletten; Stand der Information: Oktober [online]. 2021 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. acis Arzneimittel. Prednison acis 5 mg Tabletten; Stand der Information: März [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Cheplapharm Arzneimittel. Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat; Stand der Information: März [online]. 2020 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Astellas Pharma Europe. Xtandi 40 mg/80 mg Filmtabletten; Stand der Information: Mai [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 10,8 mg Implantat; Stand der Information: März [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Zentiva Pharma. Fachinformation Abirateron Zentiva 500 mg Filmtabletten; Stand der Information: März [online]. 2022 [Zugriff: 14.02.2023]. URL: https://www.zentiva.de/-/media/files/zentivade/produkte/abirateron-zentiva/fi_abirateron-zentiva-500mg.pdf.
19. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. aG-DRG-Fallpauschalen-Katalog 2023; Stand: 24.11 [online]. 2022 [Zugriff: 20.02.2023]. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2023/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-20232>.
20. Statistisches Bundesamt. Erstergebnisse des Mikrozensus 2021; Körpermaße nach Altersgruppen: Männer; Stand 13. Oktober [online]. 2022 [Zugriff: 22.02.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-maenner.html?nn=210456#Fussnote1>.

21. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung, Deutsche Krankenhausversicherung. Basisfallwert: Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum [online]. 2022 [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2022.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie) [online]. 2022 [Zugriff: 20.02.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
23. GKV-Spitzenverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 02.06.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.